

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

- 4 SEP 1942

RÉRIAL Em. 59
PARATE

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



SÉANCE DE TRAVAIL DU 4 MARS 1942

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois, sauf en août et septembre. Ils forment tous les ans un volume de 1.000 pages environ.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 120 fr.; Etranger, 170 fr.
Prix du Numéro : 32 fr.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

SÉANCE DE TRAVAIL DU 4 MARS 1942

PRÉSIDENT : M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

NÉCROLOGIE

TENDRON (E.).	77
SALIMBENI (A.).	78

COMMUNICATIONS et MÉMOIRES

DESCHIENS (R.). — Données biologiques relatives aux substances toxiques vermineuses	115
GIRARD (H.). — De la vaccination en matière de péripneumonie bovine	80
MONTEL (R.). — A propos de la lèpre tuberculoïde	87
MONTEL (R.). — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. Résultats du traitement à longue échéance. Constance des récidives	93
MORENAS (L.). — Recherches morphologiques et biologiques sur le <i>Trichomonas vaginalis</i> . — Discussion : MM. DESCHIENS (R.) et PONS (R.)	105
RICHET (CHARLES). — Contribution à l'immunisation chimiobiologique de certains animaux contre le <i>Trypanosoma rhodesiense</i> et le <i>Trypanosoma brucei</i>	98
ROUBAUD (E.). — A propos des expériences d'immunisation chimiobiologique de M. CHARLES RICHET	104
ROUBAUD (E.) et STEFANOPOULO (G.-J.). — Sur le diagnostic microbiologique de l'amibe dysentérique. A propos de quelques cas chroniques d'amibiase observés à Paris.	94

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DES SCIENCES MÉDICALES EXOTIQUES	123
---	-----

LISTE DES ÉCHANGES	126
------------------------------	-----

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCE DE TRAVAIL DU 4 MARS 1942

PRÉSIDENTE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT

NÉCROLOGIE

E. TENDRON

Une perte qui nous est particulièrement sensible vient d'affliger la Société. Notre Trésorier, E. TENDRON, s'est éteint le 2 février, après une longue maladie qu'il supportait avec stoïcisme.

Depuis 1914, date de son entrée à la Société de Pathologie Exotique où il succéda à P. YVON, il s'acquittait avec un soin scrupuleux et un attachement fidèle des importantes fonctions qui lui avaient été dévolues. La Société perd en lui un serviteur dévoué et de grande conscience. Il avait tenu jusqu'à la fin, malgré des forces déclinantes, à nous assister dans la gestion délicate de nos finances, et l'an dernier encore, bien que souffrant et parlant avec difficulté, il avait pris, à la séance de mars, sa place coutumière, au sein de la Commission chargée de la présentation des comptes de l'exercice écoulé.

C'est avec les plus vifs regrets que nous voyons disparaître ce collaborateur désintéressé qui, pendant vingt-huit ans, a généreusement apporté, à l'œuvre que nous poursuivons, un concours particulièrement précieux.

La Société s'incline respectueusement devant la douleur des siens.

A. SALIMBENI

1867-1942

Le 8 février dernier, quelques jours après la disparition de E. TENDRON, la mort frappait à nouveau cruellement dans nos rangs. ALEXANDRE SALIMBENI, l'un des membres fondateurs de la Société de Pathologie Exotique, est mort à Paris, terrassé par un mal implacable.

Né en Italie, à Acquapendente, A. SALIMBENI avait fait ses études à l'Université de Sienne. Il était venu à Paris en 1894, attiré par le renom de Pasteur et l'éclat de la science pastoriennne. Entré à l'Institut Pasteur, il devait y rester jusqu'à sa mort, représentant de la grande Période où, sous la direction du Maître, puis d'E. Roux, se sont formés les disciples de la première heure, ceux qui ont tant contribué à la gloire de cette Maison.

Figure essentiellement attachante et sympathique, doué d'une activité précieuse qui s'est exercée dans des domaines variés, A. SALIMBENI aborda nombre de questions de la bactériologie. Il effectua des recherches sur le vibrion cholérique, sur la péripneumonie, l'immunité, les agglutinines, les poisons microbiens. Il mit au point les techniques de préparation des vaccins et autovaccins et organisa à l'Institut Pasteur un Service remarquable pour leur production.

Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est qu'A. SALIMBENI fit partie, à son heure, de l'équipe brillante des chercheurs qui à travers le monde se sont efforcés de diffuser les méthodes et d'étendre le rayonnement des découvertes pastoriennes. Il alla étudier la Peste à Porto, le Choléra en Russie. Il fit partie, avec nos collègues E. MARCHOUX et SIMOND, de la Commission française envoyée en 1901 à Rio pour l'étude de la Fièvre jaune. Les travaux de cette Commission, poursuivis pendant quatre années, devaient apporter une confirmation complète aux vues exprimées par la Commission américaine de La Havane, touchant l'étiologie et la prophylaxie de la Fièvre jaune. En même temps, par des contributions solides, ils firent pénétrer plus avant dans la connaissance du typhus amaril.

C'est également au cours de ce séjour au Brésil que MARCHOUX et SALIMBENI firent connaître l'agent de la spirochétose des poules et sa transmission par l'*Argas persicus*. Cette découverte démontrait pour la première fois le rôle d'un Arthropode piqueur dans le cycle évolutif et la transmission d'un Spirochète du sang. Elle représentait donc une initiation féconde, dont l'histoire des Spirochétoses devait rapidement bénéficier.

A. SALIMBENI avait été élu Correspondant étranger de l'Académie de Médecine en 1923 et Associé étranger en 1937. Depuis l'origine, il comptait parmi nos Membres associés. Il était commandeur de la Légion d'Honneur. Mais, en dehors de la considération que lui avaient valu des mérites scientifiques reconnus, ses qualités personnelles de distinction, de courtoisie et d'affabilité lui avaient acquis l'attachement général.

A sa famille, à tous les siens et à ses nombreux amis, la Société de Pathologie Exotique tient à exprimer la part profonde qu'elle prend à leur deuil et à leurs sentiments d'affliction.

COMMUNICATIONS ET MÉMOIRES

DE LA VACCINATION EN MATIÈRE
DE PÉRIPNEUMONIE BOVINE

Par H. GIRARD

L'un des facteurs les plus importants de la mortalité du cheptel bovin au Soudan Français est la péripneumonie. Cette affection joue en effet un rôle de premier plan d'autant qu'il n'est pas rare de constater parmi les troupeaux contaminés — surtout si les animaux mènent une vie sédentaire — un pourcentage de morbidité pouvant atteindre de 60 à 70 0/0. Ce pourcentage est peut-être moins élevé chez les bœufs nomades car, d'une part, la promiscuité, qui est l'élément indispensable de la contagion, se réalise plus difficilement, les malades s'égrenant le long de la route, et, d'autre part, les terrains de parcours, sans cesse renouvelés, sont vierges d'ébrouements virulents. Cependant, quoiqu'il en soit, cette maladie reste toujours dans l'ensemble très meurtrière. Certes, on y peut remédier énergiquement grâce à l'action efficace du novarsénobenzol préconisé par WITT (1), CURASSON (2), et du soludagénan qui, entre nos mains (3), a donné d'excellents résultats, mais il semble que là, plus que partout ailleurs, prévenir vaut mieux que guérir. Le zébu peut souvent, en effet, par suite d'une rusticité étonnante, présenter une atteinte profonde de son parenchyme pulmonaire sans manifester des signes cliniques notoires. Et lorsque l'éleveur — c'est souvent lui qui fait le diagnostic — arrive à déceler le premier malade, le troupeau est déjà fortement contaminé. Il est, par ailleurs, d'expérience courante de constater que la péripneumonie puisse s'éterniser dans un troupeau et l'on en vient fréquemment à isoler des malades 4 ou 5 mois après le dépistage du premier cas. Aussi est-il pratiquement impossible de faire, dans un tel milieu, de nouvelles introductions d'animaux pendant un laps de temps assez long, ce qui nuit beaucoup aux échanges économiques et risque de paralyser l'activité agricole. Et si l'on a affaire aux éternels errants que sont les pasteurs peuhls, touaregs ou maures, on juge du danger que présente, pour les régions traversées, le passage de troupeaux ainsi contaminés ! Ajoutons à ce tableau l'existence de porteurs chroniques et l'on saisira plus puissamment encore l'importance de l'immunisation contre une telle affection.

L'abatage systématique est en effet pratiquement impossible puisqu'il entraînerait une hécatombe injustifiée (la maladie existe à l'état endémique), incomplète (l'élément nomade est insaisissable), ruineuse (qui payerait une telle exigence ?). Et comme l'on ne dispose pas, jusqu'à présent, de procédé sûr et commode pour l'établissement d'un diagnostic allergique (4), on en est réduit aux constatations plus ou moins tardives du diagnostic clinique qui ne saurait se prononcer sur le cas des infectés chroniques, seuls animaux vraiment à abattre.

Cependant, devant cette exigence impérieuse d'intervenir pour conférer une immunité solide, on se trouve pratiquement assez dépourvu. Sans doute, de multiples procédés plus ou moins anciens, plus ou moins empiriques, plus ou moins actifs et inoffensifs (inoculation au chauffrein de parcelles de poumons suivant le mode indigène, inoculation willensienne, etc...) ont vu le jour. La pratique n'en a retenu aucun, et cette pratique est la résultante de milliers de vaccinations. En matière de péripneumonie, en effet, la loi du nombre seule entraîne la certitude car les réceptivités individuelles, les susceptibilités de race, les résistances de groupe, les caprices de la maladie sont parfois si importants qu'il est toujours prématuré de conclure d'après des séries heureuses.

On dispose toutefois du vaccin formolé préconisé par CURASSON et HAURAS (5). Ce vaccin a sans doute donné parfois de bons résultats, mais une série déjà importante d'observations cliniques faites dans la zone d'extension de l'Office du Niger nous a montré que son action est très loin d'être constante. Nous avons vu très souvent la maladie suivre son cours habituel malgré une vaccination systématique de tous les animaux du troupeau dès la reconnaissance de l'affection chez quelques sujets et l'isolement des malades et des suspects tout au long de la durée de l'épizootie. Ces conditions, qui, très souvent, sont celles de la pratique, n'échappent certes pas à une critique justifiée. Rien n'empêche en effet d'admettre que les animaux malades après la vaccination étaient en période d'incubation lors de l'intervention vaccinale. Cependant, s'il est classique d'admettre que l'immunité est établie 3 semaines après la vaccination et que la durée d'incubation pourrait exceptionnellement atteindre 2 mois, comment expliquer le fait de déceler l'affection chez des animaux ainsi traités 90 jours, voire 125 jours après l'incubation immunisante, sinon par l'inefficacité du vaccin ? Des observations semblables ont d'ailleurs été faites par LALANNE (6) et cet auteur précise : « exactement 5 mois après la vaccination par le vaccin formolé italien et 3 mois après la vaccination par le vaccin antipéripneumonique CURASSON, des animaux présentaient encore des signes de péripneumonie ». Ses observations sont encore plus

précises lorsqu'elles montrent que la vaccination préventive sur des animaux indemnes, placés dans un secteur contaminé, a abouti à un « échec total ».

Les vaccins formolés antipéripleumoniques sont donc à abandonner car l'immunité qu'ils confèrent est trop inconstante, voire incertaine. Il en est de même des vaccins saponinés (7) dont l'innocuité d'inoculation n'est pas entièrement démontrée, PHILIPPE (8).

Le vaccin formolé antipéripleumonique, qui a pu rendre certains services, est donc à abandonner car il est possible de le remplacer avantageusement par le vaccin de cultures atténuées grâce à des repiquages successifs. Ce procédé n'est pas nouveau puisque WALKER le préconisait en 1921 (9). Depuis cette date, de nombreux travaux, parmi lesquels il faut surtout retenir ceux de KNOWLES (10) et de BENNETT (11), en ont permis l'extension et actuellement ce mode vaccinal est pratiquement généralisé dans toutes les colonies anglaises d'Afrique où il semble donner d'excellents résultats.

Il nous a été donné au cours de l'année 1938 de nous rendre en Gold-Coast pour nous initier aux détails de la technique de culture préconisée par BENNETT et nous pouvons dire que, si cette méthode de vaccination n'a pas encore été généralisée à l'Office du Niger, cela n'a été le fait que de circonstances diverses que nous espérons pouvoir définitivement surmonter en 1942. Cependant il nous a déjà été possible d'expérimenter ce vaccin grâce à la complaisance de nos confrères anglais de Gold-Coast qui ont bien voulu nous faire parvenir en 1939 par la voie aérienne environ 1.000 doses. Certaines de nos observations cliniques valent, il nous semble, d'être rapportées pour avoir une idée de la valeur immunisante de ce vaccin.

OBSERVATION 1. — Troupeau de Medina (centre cotonnier de Niono) 160 bœufs. On porte le diagnostic de péripleumonie sur 4 animaux dont l'un est fortement atteint. On vaccine les 156 autres. Sur ces 156 animaux un seul est isolé ultérieurement pour péripleumonie. Le troupeau a été suivi pendant un an.

OBSERVATION 2. — Troupeau de génisses originaires de Oualigouya — 75 têtes. Ces animaux ont effectué un grand parcours (près de 1000 km.). Dès leur arrivée à la station d'élevage de Missibougou on constate 5 cas de péripleumonie (6 animaux étaient morts en cours de route pour le même motif). On pratique la vaccination BENNETT sur les 70 cliniquement indemnes, 8 malades sont isolés dans le mois qui suit; depuis, plus rien. L'observation a été prolongée pendant 6 mois.

OBSERVATION 3. — Troupeau de génisses originaires de Goundam — 110 animaux. Lors de l'établissement du diagnostic de péripleumonie on relève 4 cas. La vaccination BENNETT suit immédiatement. Ultérieurement, 2 malades.

OBSERVATION 4. — Troupeau de taurillons de la station d'élevage de Missibougou : 101 animaux. On porte le diagnostic de péripleumonie

sur 3 animaux qui sont isolés. Les 98 autres sont répartis au hasard en deux lots : 60 sont vaccinés par le procédé BENNETT, 38 sont immunisés par le vaccin formolé. Aucun cas de péripneumonie n'est signalée dans le 1^{er} lot — 10 animaux sont isolés dans le second.

OBSERVATION 5. — Le centre de Barkabougou comporte 223 bœufs répartis en plusieurs troupeaux. 138 animaux sont traités préventivement par le vaccin BENNETT, 85 par le vaccin formolé. On constate de multiples cas de péripneumonie dans un troupeau récemment arrivé dans ce centre. Autant que faire se peut, on cherche à éviter le contact de ce troupeau contaminé avec ceux vaccinés préventivement (la vaccination remonte à deux mois). La péripneumonie éclate néanmoins dans le lot des 85. Alors, comme une marque distinctive en rapport avec le vaccin employé permet de reconnaître les animaux, on mélange les 223 bœufs. On ne relève aucun cas de péripneumonie parmi les vaccinés au BENNETT mais 10 parmi les immunisés au vaccin formolé. Cette observation est arrêtée au bout d'un mois par la revaccination au vaccin de culture des 75 bœufs encore cliniquement indemnes. L'affection est enrayée au bout d'un nouveau mois pendant lequel on a à déplorer 5 nouveaux malades.

Ce faisceau d'observations est peut-être encore bien insuffisant pour entraîner une conclusion définitive. Il semble néanmoins orienter fortement la conviction et plaider pour l'efficacité du vaccin, efficacité certifiée par les Anglais dont l'expérience, si l'on totalise le nombre d'interventions qu'ils ont pratiquées dans leurs diverses colonies d'Afrique, n'est pas loin de porter sur un million de vaccinations.

Ce vaccin de culture présente par ailleurs une série d'avantages qu'il convient de résumer.

1° Ses conditions d'obtention offrent toutes les garanties d'asepsie que l'on est en droit d'exiger d'un vaccin de laboratoire. La préparation de vaccin formolé, par contre, se fait souvent — les ressources de la brousse sont toujours très limitées — dans des conditions exécrables et le poumon lui-même est loin d'être aseptique.

2° Le vaccin de culture permet d'intervenir avec beaucoup de sécurité, car, avant d'en généraliser l'emploi, on éprouve son innocuité. Ce test montre d'ailleurs que la culture a atteint le degré d'atténuation suffisant pour en permettre l'usage.

A ce test d'innocuité s'ajoute le test d'efficacité. Les taurillons d'expérience ont supporté l'inoculation du virus sans réaction marquée : ils reçoivent sous la peau trois semaines après cette première épreuve, 1 à 2 cm³ de culture encore virulente du 2^e ou 3^e passage. Ils ne doivent tout au plus accuser qu'une faible réaction. Cette épreuve démontre que l'atténuation de la culture-vaccin n'a pas été trop poussée puisqu'elle confère une certaine immunité.

Si l'on utilise le vaccin formolé, on ignore totalement ce que l'on injecte car la virulence des différentes souches de virus est éminem-

ment variable. Cette donnée est d'ailleurs amplement confirmée par la difficulté que l'on éprouve à atténuer certaines souches, qui ne le sont pas après 100 passages, alors que normalement cette atténuation est obtenue vers le 25^e-30^e passage. Cette virulence du virus péripneumonique dépend aussi beaucoup de l'animal donneur suivant qu'il est abattu en pleine phase aiguë de la maladie ou au début de la période chronique. C'est d'ailleurs cette différence de virulence qui, certainement, doit être à la base des résultats variables obtenus avec le vaccin formolé tant dans l'importance plus ou moins grande de la réaction vaccinale que dans l'obtention possible de l'immunité. La courte durée de conservation du vaccin formolé — 15 jours en principe — ne permet pas en effet de pratiquer des épreuves identiques à celles que l'on fait subir au vaccin de culture car ces épreuves courent au moins sur une durée de 5 semaines.

3° Le vaccin de culture seul permet une prophylaxie rationnelle car il rend possible une vaccination préventive systématique (vaccination qui doit d'ailleurs être renouvelée tous les ans).

Avec le procédé au formol, on ne peut disposer de vaccin que lors d'une épizootie puisque ce dernier est fabriqué en partant d'animaux malades. Or, ces animaux malades ne peuvent donner qu'une quantité limitée de vaccin. Il s'ensuit que l'intervention prophylactique est souvent beaucoup trop tardive et de nombreuses campagnes de vaccinations — le fait a été fréquent à l'office du Niger — sont arrêtées par manque de matériel.

4° Le vaccin de culture peut être conservé à la température ambiante environ 1 mois. En glacière, la durée de conservation n'est pratiquement pas déterminée. Si donc le laboratoire qui est chargé de la préparation de ce vaccin est convenablement placé, ces conditions naturelles de conservation sont suffisantes pour permettre l'immunisation des troupeaux qui sont les plus difficilement accessibles.

La durée de conservation du vaccin formolé n'est que de 15 jours et si les troupeaux à immuniser ont quelque retard dans leur marche, on se trouve totalement dépourvu au moment où l'on voudrait intervenir.

5° Le virus-vaccin s'emploie à une dose uniforme de 2 cm³, ce qui facilite beaucoup les interventions.

Le vaccin formolé s'utilise à la dose de 75 à 150 cm³.

Cette étude serait incomplète si nous ne parlions pas du vaccin antipéripneumonique lanoliné que nous avons mis au point après de multiples tâtonnements. Nos premiers essais remontent en effet à 1938 (12) et nous venons seulement d'exposer dans une étude récente (13) des conclusions pratiques. Nous avons été entraîné à cette recherche par les échecs que nous constatons dans l'emploi

du vaccin formolé et en attendant de réaliser le vaccin de culture. Nous croyons être arrivé à immuniser les bovins contre la péripneumonie par l'emploi de la sérosité pleurale, d'animal malade, enrobée dans le mélange lanoline — huile de foie de morue.

Le vaccin se compose pour un animal de :

Lanoline	5 g.
Sérosité	2 à 4 cm ³
Huile de foie de morue	q. S pour 20 voire 25 cm ³

On incorpore la sérosité pleurale à la lanoline, le mélange doit vieillir 48 heures à la température ambiante moyenne de 25°, toutefois, en période de grande chaleur, il doit être conservé au frais (à la colonie les canaris ou récipients poreux sont un lieu idéal pour cette conservation). Après ce laps de temps, on ajoute l'huile de foie de morue. Le vaccin est utilisable 12 heures après, soit 60 heures après le début de sa fabrication. Il doit être de préférence conservé au frigidaire, nos expériences ayant montré que le froid ralentissait dans des proportions marquées l'action stérilisante du mélange lanoline — huile de foie de morue. Nous n'avons pas encore de données précises sur sa durée de conservation, car, jusqu'à présent, nous ne l'avons pas employé au delà de 8 jours.

Nous nous sommes arrêtés à l'huile de foie de morue de préférence à d'autres huiles (arachide, olive) que nous avons expérimentées, car nos recherches nous ont particulièrement bien démontré, confirmant en cela les travaux de NELIS (14), l'action bactéricide que l'on est en droit d'attendre de cette huile.

L'innocuité du vaccin lanoliné semble absolue. Tout au plus constate-t-on une légère réaction vaccinale, signe d'une immunité qui s'installe. Nous n'avons eu que deux réactions importantes sur un millier de vaccinations. Peut-être y aurait-il lieu tout au plus de modifier la quantité de sérosité avec la réceptivité propre à chaque région.

Quant à l'immunité conférée, elle semble marquée. Les preuves que nous en donnons sont d'ordre clinique et expérimental. Ces dernières ne sont toutefois pas complètes puisque, sur 25 animaux vaccinés et éprouvés par l'injection sous-cutanée en « zone défendue » de 1 à 2 cm³ de sérosité virulente, 20 seulement ont résisté à l'épreuve. Il faut toutefois préciser que ce test vaccinal, quoiqu'inconstant, est très rigoureux. A la suite de bien d'autres, il nous a été en effet possible de démontrer que des animaux qui ont résisté à la maladie naturelle ont contracté la péripneumonie expérimentale. Aussi ces épreuves d'immunité seront-elles reprises en utilisant le mode d'injection par voie aérienne, suivant la technique préconisée par CAMPBELL (15), car cette injection expérimentale semble beau-

coup plus en rapport avec la pratique tant par le mode de contamination que par l'affection qu'elle détermine chez les animaux réceptifs.

Si la pratique vient confirmer la valeur immunisante du vaccin lanoliné, il n'en restera pas moins que ce vaccin présentera les mêmes inconvénients que le vaccin formolé. Tout au plus offrira-t-il sur ce dernier quelques avantages que l'on peut ainsi résumer :

1° Action immunisante marquée.

2° Dose moindre de sérosité utilisée (2 cm³ par animal avec le vaccin lanoliné, 70 à 100 cm³ avec le vaccin formolé) ce qui permet en partant d'un même animal malade de disposer d'une quantité de vaccin beaucoup plus importante.

3° Obtention plus rapide (60 heures au lieu de 7 jours).

(Travail du Service de l'Élevage de l'Office du Niger).

BIBLIOGRAPHIE

1. WITT. — La péripneumonie et sa guérison rapide. *Berliner Tierarzth. Woch.*, 12 juin 1925. *Bull. Institut Pasteur*, n° 21, 12 novembre 1925.
2. CURASSON (G.). — Le stovarsol et le néosalvarsan dans le traitement de la péripneumonie bovine. *Bull. Acad. Vét.*, octobre 1929, p. 300.
CURASSON (G.). — Traitement de la péripneumonie bovine par le néosalvarsan. *Bull. Acad. Vét.*, avril 1932, p. 173.
3. Malfroy (F.). — Recherches et remarques sur le traitement préventif et curatif de la péripneumonie bovine. *Bull. Acad. Vét.*, juin 1935, p. 352.
3. Malfroy (F.). — Le traitement de la péripneumonie contagieuse par le soludagénan. *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. III, juillet 1940.
- GIRARD (H.). — Essai de traitement de la péripneumonie bovine par un dérivé sulfamidé : l' α -para-amido-benzène-sulfamide pupidine. *Bull. Soc. des Sces. Vét. de Lyon*, octobre 1940.
- Malfroy (F.), GIRARD (H.), Koumare (F.), Lamoutane (S.). — Essai de traitement de la péripneumonie bovine par le soludagénan. *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. III, fasc. 4, octobre 1940, p. 224.
4. GIRARD (H.). — Essais de diagnostic allergique de la péripneumonie bovine. *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. II, fasc. 1, janvier 1939, p. 20.
5. CURASSON (G.) et HANSAS. — Un vaccin contre la péripneumonie bovine. *Bull. Acad. Vét.*, février 1930, p. 95.
CURASSON (G.). — Un vaccin contre la péripneumonie bovine. *Bull. Acad. Vét.*, juillet 1930, p. 322.
- CURASSON (G.). — Nouvelles recherches sur le vaccin contre la péripneumonie bovine. *Bull. Acad. Vét.*, avril 1932, p. 179.
6. LALANNE. — Extrait sanitaire du cheptel pendant l'année 1937 (observations faites à Korhogo. Côte d'Ivoire). *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. II, fasc. 1, janvier 1939, p. 68.

7. CURASSON. — Conférence consultative de l'Élevage. Dakar, mars 1936.
8. PHILIPPE. — Travaux de recherches effectuées par le Laboratoire de Bamako pendant le 1^{er} semestre 1939. *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. II, fasc. 4, octobre 1939, p. 76.
- WALKER (J.). — La préparation de la culture vaccin contre la péripneumonie. *Bull. Départ. Agri. Vet. Res. div. Kenya*, n° 3 cité par BENNETT.
9. KNOWLES (R. H.). — Immunisation contre la péripneumonie. *Journ. of Comp. Path. and Therap.*, vol. XL, n° 3, septembre 1927, p. 230.
10. BENNETT (S. C. J.). — Immunisation contre la péripneumonie bovine par les cultures vaccins. *Journ. of Comp. Path. and Therap.*, vol. XLV, n° 4, décembre 1932, p. 257.
11. GIRARD (H.). — Essai de vaccination contre la péripneumonie à l'aide de la sérosité pleurale incorporée dans la lanoline. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 590.
12. GIRARD (H.). — Immunisation contre la péripneumonie bovine à l'aide de la sérosité pleurale enrobée dans la lanoline. *Bull. Serv. des Sc. Vét. de Lyon*, à paraître.
13. NELIS (P.). — Pouvoir bactéricide de certaines huiles, en particulier de l'huile de foie de morue. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXX, 1939, p. 329, p. 508, 1074, 1185.
14. CAMPBELL (A. D.). — Note préliminaire sur la reproduction expérimentale de la péripneumonie. *Journ. connec. for Sc. and Ind. Res. Australie*, p. 103, analyse dans *Bull. des Serv. Zoot. et des Epiz. de l'A. O. F.*, t. III, fasc. 4, octobre 1939, p. 28.

A PROPOS DE LA LÈPRE TUBERCULOÏDE

(Proposition d'une nouvelle classification de la lèpre
par J. TISSEUIL).

Par R. MONTEL

Les questions de « systématique » ne nous passionnent guère, aussi bien accepterions-nous volontiers la nouvelle classification proposée par TISSEUIL et, surtout, la simplification qu'elle apporte, si les faits sur lesquels elle se base nous paraissaient valables.

A notre avis il n'en est pas ainsi.

En passant rapidement en revue le texte même de l'auteur nous pourrions apprécier ces faits et les discuter.

Lèpre nerveuse ou tropho-neurotique. — Si nous comprenons bien, T. élimine d'emblée de sa classification la lèpre nerveuse (N de la nomenclature proposée par la Leonard Wood Memorial Conference). Il n'existe, écrit T. « aucun symptôme nerveux qui soit spécifique de la lèpre nerveuse, aucun qui se rencontre seul et obligatoirement dans la lèpre nerveuse ».

Nous avons souvent vu, cependant, des lépreux qui ne présentaient, comme signe *unique* de leur affection, qu'une paralysie cubitale ou une paralysie du sciatique poplité externe (extenseurs) avec hypertrophie et névrite des nerfs intéressés et leur cortège possible de troubles névritiques : maux perforants, abcès des nerfs, etc. Nous savons bien que la lèpre nerveuse ou tropho-neurotique est souvent mixte, c'est-à-dire peut présenter des lésions nodulaires tubéreuses (C de la susdite classification), mais il n'en est pas moins évident qu'il existe des formes nerveuses pures ou à prédominance tropho-neurotique. Le léprologue averti qu'est T. ne peut le nier. Il ne nous paraît donc pas légitime de rayer, d'un trait de plume, la forme N d'une classification qui a l'avantage de fixer les idées, ne serait-ce qu'au point de vue dogmatique.

Lèpre tuberculoïde. — D'après T. l'importance des symptômes nerveux dans la lèpre tuberculoïde serait *tout à fait secondaire*. « *En effet les symptômes nerveux sont les mêmes, à des degrés près, chez la plupart des malades, qu'ils soient atteints de lèpre cutanée ou de lèpre tuberculoïde* ».

D'après notre expérience, au contraire, les lésions nerveuses sont, dans la lèpre tuberculoïde, d'une fréquence qui touche à la constance : hypertrophie des nerfs, névrites, abcès des nerfs, état moniliforme, paralysie, myoclonies, etc. Si l'on veut bien se reporter aux observations que nous avons publiées, avec BABLET, dans l'*International Journal of Leprosy* 1937, on se rendra compte de cette quasi constance. Les lésions nerveuses affectent, en général, les nerfs du territoire cutané sur lequel sont situées les « lèpries marginées à extension centrifuge » caractéristiques de la lèpre tuberculoïde. TISSEUIL, lui-même, dans ses observations néo-calédoniennes, note des lésions nerveuses dans la lèpre tuberculoïde : griffes cubitales, hypertrophie des nerfs, etc. et écrit « le plus souvent ces taches s'accompagnent de troubles nerveux ».

Dans la lèpre cutanée, les nerfs sont moins constamment atteints, ils sont parfois indemnes et leurs lésions ne montrent aucune systématisation topographique en rapport avec les lésions. Enfin, si ces lésions tuberculoïdes n'ont *pas de rapport avec le système nerveux, comment expliquer les troubles constants de la sensibilité dont elles sont le siège* ?

Existe-t-il des taches de lèpre nerveuse ? TISSEUIL, qui pose cette question, répond par la négative. Le fait que les troncs nerveux correspondant topographiquement à ces taches sont presque toujours lésés ferait plutôt pencher pour l'affirmative. L'auteur reconnaît lui-même, et nous le reconnaissons volontiers avec lui, que ces taches achromiques évoluent vers la forme tuberculoïde qui, elle, s'accompagne presque toujours, nous l'avons vu, de

lésions nerveuses. Il n'est pas facile de préciser si, dans ce cas, c'est le nerf ou la peau qui a commencé ; nous n'insisterons pas. *Le fait, vu par nous, est que les nerfs, contrairement à ce qu'écrivait T., sont lésés dans les formes tuberculoïdes.*

D'après T. « la lèpre tuberculoïde reste semblable à elle-même pendant toute son évolution, elle ne subit aucune transformation. Ses caractères sont les mêmes d'un malade à l'autre ou chez le même malade, à des temps différents. Tous les symptômes sont les mêmes, à des degrés près, en période d'activité ou d'inactivité ... Une lèpre tuberculoïde reste tuberculoïde pendant tout le cours de son évolution et ne peut se changer en une forme cutanée ».

Nous regrettons de ne pouvoir accepter cette façon de voir. De nombreux faits, observés par nous, sont en contradiction avec elle.

1° Nous avons publié les observations, chez deux malades, de coexistence de lèpre tuberculoïde et de lèpre cutanée lépromateuse (cf. obs. 5 et 8, VO VAN LAM et DANG KHAI HAY), travail cité ci-dessus (V. planches, microphotographies et examens histologiques).

2° Sur plusieurs malades nous avons observé des formes de passage de la lépride marginée tuberculoïde à extension centrifuge au léproma typique (cf. même travail).

Un de nos malades (obs. inédite) présentait comme lésion unique une vaste lépride tuberculoïde du thorax. En coïncidence avec une diminution de résistance organique due au paludisme, nous avons vu l'un des bords de la lépride s'infiltrer, devenir succulent, érythémateux et subir la transformation lépromateuse, tandis que le bord opposé restait tuberculoïde. Précisons que, chez ce malade, le bord lépromateux prenait le bleu de méthylène (nombreux bacilles) pendant que le bord resté tuberculoïde ne le prenait pas (bacilles absents ou très rares). Par la suite ce malade développa une lèpre cutanée typique. Chez des malades atteints simultanément de lèpre cutanée lépromateuse et de lèpre tuberculoïde, nous avons vu les lépromes se colorer en bleu à la suite des injections intraveineuses de bleu de méthylène pendant que les léprides tuberculoïdes restaient inchangées dans leur coloration.

3° Chez les enfants, en Cochinchine, et dans les cas au début, nous constatons un pourcentage très élevé de lésions tuberculoïdes pures. C'est ce qui nous a amené à considérer ces lésions comme une forme de début de la lèpre. Par la suite, nous avons vu certains de ces malades entrer dans la forme cutanée généralisée. Il faut, pour observer ces faits, suivre les malades pendant plusieurs années.

Structure histologique. — TISSEUIL écrit : « il n'existe pas de

formes de passage entre la structure histologique de ces deux formes de lèpre » (tuberculoïde et cutanée).

Nos observations 5 et 8 du travail précité s'inscrivent en faux contre cette affirmation. A ce point de vue nous nous trouvons en bonne compagnie : DARIER écrivait déjà en 1897 « si on conclut que ces taches, macules ou paraissant cliniquement telles, ne sont le plus souvent que des lépromes, j'y souscris absolument et c'est précisément un des points que je cherche à démontrer ». Il a repris depuis cette affirmation.

QUERANGAL DES ESSARTS et LÉFROU, qui ont étudié l'histologie de la lèpre tuberculoïde, partagent notre opinion. Ils disent que toutes les transitions histologiques s'observent entre ces deux formes de lèpre; depuis les lésions minimales d'infiltration histiocytaïres, péri-vasculaires, décrites par DARIER, jusqu'aux cellules spumeuses de VIRCHOW bourrées de bacilles, en passant par les follicules épithélioïdes à cellules géantes de la lèpre tuberculoïde et des sarcoides lépreuses, il n'existe pas de coupure histologique et on peut observer toutes les transitions. Nous avons écrit avec BABLET : « En résumé, l'aspect histologique des léprides dites tuberculoïdes *n'est pas celui d'une lésion évolutive* mais plutôt d'un état d'équilibre, peut-être provisoire, entre l'agression et la défense ».

Il semble que la pullulation bacillaire soit arrêtée par la réaction tissulaire, par une organisation défensive particulièrement efficace où les nodules à cellules géantes jouent le rôle de centre de résistance.

Dans certaines de nos préparations de lépromes provenant de malades atteints de formes tubéreuses et longuement traités par le bleu de méthylène, nous avons pu observer des modifications tissulaires (pyncnose nucléaire des cellules de VIRCHOW, apparition de cellules géantes, augmentation du collagène et des leucocytes, diminution du nombre et transformation des bacilles) qui témoignent d'une stimulation reversive de la défense organique sous l'influence du bleu. A ces modifications tissulaires et bactériologiques correspondait une amélioration nette des symptômes cliniques.

Réaction tuberculoïde. — Ici aussi nos constatations sont en désaccord avec celles de TISSEUIL. Toutes les fois, en effet, que nous avons observé ce qu'il nomme « réaction tuberculoïde » il s'agissait d'une transformation de lésion tuberculoïde en lésion lépromateuse. Ne dit-il pas lui-même que ces réactions tuberculoïdes se présentent sous la forme d'une infiltration importante et sont très riches en bacilles? Ceci n'est pas un caractère de la lésion tuberculoïde, toujours pauvre en bacilles, mais bien du léprome.

La transformation de la lèpre tuberculoïde en lèpre cutanée paraît heureusement peu fréquente. La forme tuberculoïde aboutit quelquefois à la guérison spontanée ou thérapeutique (nous en avons publié plusieurs observations) et, plus souvent, à la forme nerveuse que TISSEUIL appelle secondaire. Néanmoins il faut toujours avoir présente à l'esprit la notion qu'une lésion tuberculoïde peut, à tout moment, sous des influences mal définies, se transformer en lèpre cutanée. Nous pensons que la forme tuberculoïde est, en Cochinchine tout au moins, un mode fréquent de début de la lèpre. Ce n'est pas le seul, car il existe des formes cutanées généralisées d'emblée. C'est une question de réaction entre le milieu intérieur et le bacille de HANSEN. Ce qui nous intéresse, c'est que la forme tuberculoïde paraît obéir beaucoup mieux à la thérapeutique que la forme cutanée. Son pronostic, comme celui de la forme tropho-neurotique, est beaucoup moins sombre.

RÉSUMÉ

Il résulte de nos observations que la forme tuberculoïde de la lèpre s'accompagne constamment de lésions nerveuses et qu'elle s'apparente de plus près à la forme nerveuse ou tropho-neurotique qu'à la forme cutanée. Par ailleurs, elle peut se transformer en forme cutanée dont elle peut être une forme de début. En tout cas elle ne peut être individualisée cliniquement et histologiquement comme une forme invariable de la lèpre toujours semblable à elle-même. Tout ceci contredit les notions sur lesquelles se base TISSEUIL pour proposer une nouvelle classification dont la légitimité nous paraît discutable.

Si nous pénétrons bien la pensée de TISSEUIL, nous nous rencontrons avec lui quand il parle de « lèpre certaine ». Il n'y a, en effet, qu'une lèpre, mais les qualificatifs de nerveuse ou tropho-neurotique, cutanée, nodulaire, lépromateuse sont commodes, disent bien ce qu'ils veulent dire et répondent à des réalités cliniques. Il vaut mieux les conserver. Opposer la lèpre tuberculoïde : T à la lèpre certaine : C pourrait susciter une équivoque et faire supposer que l'on ne considère pas la lèpre tuberculoïde comme une lèpre certaine ce qui est hors de toute discussion.

BIBLIOGRAPHIE

- TISSEUIL (J.). — Lèpre tuberculoïde primitive en Nouvelle-Calédonie.
Bull. Soc. Path. exot., 1930.
- QUERANGAL DES ESSARTS (J.) et LEFROU (G.). — Contribution à l'étude histologique des lésions maculo-anesthésiques de la lèpre.
Bull. ibidem, 1934.

- LEFROU (G.) et QUERANGAL DES ESSARTS (J.). — Le problème de la lèpre tuberculoïde. *Ibidem*, 1935, 1^{er} mémoire ; 2^e mémoire. *Ibidem*, 1935.
- WADE (H. W.). — Tuberculoid changes in leprosy. *Intern. J. of leprosy*, 1934.
- MONTEL (M. L. R.) et BABLET (J.). — La lèpre tuberculoïde en Cochinchine. *Intern. J. of Leprosy*, 1937.
- Comptes rendus Soc. de dermatologie et de syphiligraphie*, 1934, divers auteurs.

TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE RÉSULTATS DU TRAITEMENT A LONGUE ECHÉANCE CONSTANCE DES RÉCIDIVES

Par R. MONTEL

Il résulte de nos observations, poursuivies depuis 1934 jusqu'à ce jour, sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène que, en dépit des résultats favorables obtenus, la récurrence est la règle.

Tous les malades dont nous avons présenté les observations, depuis 1934, à la Société médico-chirurgicale de l'Indochine, à notre société, au Congrès de la lèpre du Caire, ont récidivé. Il en a été de même pour les malades qui n'ont pas fait l'objet de présentations.

Les traitements ont été poursuivis suivant la posologie et la technique fixée par nous dans nos travaux antérieurs.

En raison des résultats précoces obtenus, souvent favorables, parfois surprenants, et se poursuivant jusqu'à un blanchissement clinique et bactériologique presque complets, nous avons essayé de renforcer et de stabiliser l'action heureuse du bleu de méthylène par l'oxygénothérapie (Aubourg) et par une thérapeutique mixte bleu de méthylène-chaumoogra. Nos essais n'ont pas été couronnés de succès et les récurrences se sont produites dans les cas traités par ce procédé comme dans les autres.

Si l'on pouvait trouver un moyen de stabiliser les résultats précoces, parfois si frappants, obtenus par le bleu de méthylène dans certains cas de lèpre généralisée et d'éviter ainsi des récurrences, un grand pas serait fait dans la thérapeutique de cette affection.

Les améliorations nettes et les arrêts prolongés obtenus dans l'évolution de la maladie n'en restent pas moins à l'actif de la thérapeutique par le bleu de méthylène.

Dans de nombreux cas traités nous avons observé que le bleu

de méthylène paraît favoriser une lente transformation des cas cutanés tubéreux en formes tropho-neurotiques. Si ce fait était confirmé par la suite, il serait en faveur du traitement de la lèpre par le bleu de méthylène, le pronostic de la forme tropho-neurotique étant moins sombre que celui de la forme cutanée tubéreuse.

Dans les cas de lèpre tuberculoïde localisée au début (léprides marginées à extension centrifuge, névrites localisées), le bleu de méthylène associé au chaulmoogra nous a donné d'excellents résultats. Il convient de dire que ces cas guérissent aussi par le traitement chaulmoogrique seul (traitement général : injections de collobiase, d'huile et de dérivés de chaulmoogra, injections intradermiques, méthode de DIESING).

A notre avis le traitement par le bleu de méthylène reste un excellent adjuvant au traitement de fond par le chaulmoogra. Les améliorations et les sédations qu'il produit sont importantes et plus rapidement obtenues que celles dues au traitement chaulmoogrique employé seul. On doit en faire bénéficier les malades.

En raison des circonstances, il ne nous a pas été possible d'obtenir de renseignements sur l'action du traitement mixte bleu de méthylène-oxygène sous pression qui a été essayé au Brésil, avec des résultats encourageants, par O. DE ALMEREDA et H. DE MOURA-COSTA, OZORIO et RABELLO ; nous ne pouvons en faire état pour le moment.

En conclusion, chez tous les lépreux traités par le bleu de méthylène seul ou par le traitement mixte : bleu de méthylène-chaulmoogra, des récidives se sont produites à plus ou moins longue échéance.

Seuls sont restés améliorés les lépreux ne présentant que des lésions tuberculoïdes (léprides marginées à extension centrifuge) qui ont reçu le traitement mixte bleu de méthylène chaulmoogra.

Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène paraît favoriser une transformation des formes cutanées en formes tropho-neurotiques.

En raison des améliorations et des sédations de plus ou moins longue durée qu'il produit, le traitement par le bleu de méthylène reste un adjuvant utile du traitement de fond de la lèpre.

BIBLIOGRAPHIE

MONTEL (R.). — La chromothérapie de la lèpre. Etude générale. Voir Bibliographie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1935.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 3, 1942.

- MONTEL (R.). — Observations publiées en 1934-1935-1936-1937-1938 dans le *Bull. Soc. de Path. Exot. et la Rev. médico-chirurg. de l'Indochine*.
- MONTEL (R.). — Dispositif pour le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène-chaulmoogra et l'oxygène ozonisé. Bases de la méthode. *Rev. méd. franç. d'Ext. Orient*, 1939.
- AUBOURG (PAUL). — Traitement de la collibacillose par l'oxygène ozonisé. *Presse médicale*, 24 décembre 1938.
- ALMEREDA (O. DE) et MOURA-COSTA (H. DE), OZORIO et RABELLO. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène et l'oxygène sous pression. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938.

SUR LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DE L'AMIBE DYSENTÉRIQUE. A PROPOS DE QUELQUES CAS CHRONIQUES D'AMIBIASE OBSERVÉS A PARIS

Par E. ROUBAUD et G. J. STEFANOPOULO

Au cours d'un service de diagnostics parasitologiques assuré pendant 10 mois, à l'Institut Pasteur, en 1939-1940, nous avons eu la possibilité d'étudier divers cas d'amibiase chronique. Sur 55 sujets présentés pour dysenterie, 31 avaient été antérieurement diagnostiqués depuis une date plus ou moins éloignée. Ils n'avaient jamais quitté la France et, parmi ceux-ci, 9 avaient eu un diagnostic positif de différents laboratoires. Pour certains d'entre eux, des contacts avec des porteurs de germes exotiques ne faisaient aucun doute. Nous rapporterons ci-après quelques observations faites au cours de ces examens.

Tout d'abord, dans deux cas où ont été constatées des selles dysentériques typiques, avec abondantes émissions muco-sanglantes, les amibes se sont présentées sous un état végétatif différent de celui que l'on est habitué à rencontrer au cours des poussées aiguës de dysenterie. Dans les selles fraîchement émises, en l'absence de toute intervention médicamenteuse, les amibes contrastaient par leur apparente inertie et leur hématophagie très peu marquée avec les amibes normalement actives des états dysentériques francs. Ce fait, à lui seul, nous a paru digne d'être relaté. Nous le précisons dans les deux observations ci-après.

OBS. N° I. — M. H..., 41 ans, est atteint d'amibiase ancienne contractée en 1930, à Paris même. Le malade n'a jamais quitté la région parisienne et, par métier, vivait en étroite promiscuité avec des travailleurs nord-africains, depuis 1919.

Le diagnostic microscopique d'amibiase a été porté à cette époque et un traitement à l'émétine aurait été suivi d'une guérison apparente, d'une

durée de plusieurs années. Au début de 1939, après sept années environ de rémission, les crises dysentériques ont fait leur réapparition. Depuis 6 mois, à la date de notre examen, M. H... souffre de dysenterie d'une façon continue. Il accuse une moyenne de 4-5 selles par jour, avec émissions abondantes de sang et de glaires. Au cours de certaines crises le nombre des selles dépassait la trentaine.

Le 20 novembre 1939, le malade se présente à la consultation dans un état marqué d'amaigrissement et d'anémie. Il émet une selle dysentérique typique, muco-sanglante, dans laquelle sont trouvées de nombreuses amibes, de dimensions normales, mais arrondies et peu mobiles, même sur lames chauffées. L'ectoplasme est peu apparent. A de rares intervalles seulement on peut constater la brusque émission, selon le mode normal, des pseudopodes et relever de lents déplacements des masses amibiennes observées. Un autre caractère attire immédiatement l'attention dans ce cas de dysenterie, c'est la rareté des hématies ingérées par ces amibes peu actives. La plupart d'entre elles ne renferment pas de globules rouges en cours de digestion, bien qu'elles se trouvent plongées au sein d'une masse glaireuse baignant dans une émission sanguine abondante. Quelques amibes seulement révèlent avec certitude, à l'état frais, des hématies en cours de digestion. Un plus grand nombre présentent, dans des vacuoles alimentaires, des éléments plus volumineux qui semblent de nature leucocytaire.

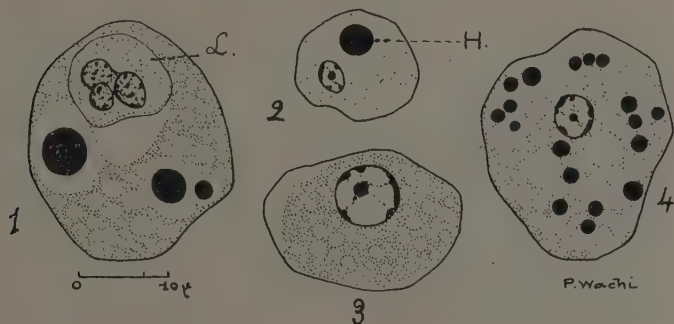


Fig. 1.

A tous les examens ultérieurs qui se sont succédé à de fréquentes reprises, jusqu'au 25 mai 1940, les amibes ont conservé le même caractère et l'affection n'a pas paru influencée par les traitements divers à l'émétine, au Stovarsol, au Mixiod qui furent institués, et d'ailleurs irrégulièrement suivis.

Une rectoscopie, pratiquée par le docteur HILLEMAND, médecin des hôpitaux, a montré une muqueuse ulcérée plus fortement qu'à l'ordinaire et qui saigne en nappe au moindre contact.

Dans les frottis fixés à l'état frais et colorés à l'hématoxyline ferrique, les caractères des amibes précisent les indications observées à l'état frais. Les amibes sont généralement plus ou moins arrondies. L'endoplasme, vacuolaire, renferme souvent des inclusions sidérophiles nombreuses (fig. 1, 4). L'ectoplasme est le plus souvent indistinct ou n'est percepti-

ble que suivant une mince bande, à l'une des extrémités du corps amibien (3, 4.) La présence d'hématies à différents états de digestion a été nettement constatée, mais seulement chez 2 à 3 o/o à peine des individus. Par contre, plus fréquemment sont rencontrés des leucocytes (1) inclus dans de volumineuses vacuoles. On en observe parfois plusieurs. Nous avons rencontré jusqu'à quatre polynucléaires dans une même amibe. C'est là encore une constatation digne d'être notée, l'ingestion leucocytaire étant plutôt considérée comme exceptionnelle chez l'amibe dysentérique.

Chez les amibes fraîchement émises, il n'a pas été constaté d'ingestion microbienne. Enfin, à aucun moment il n'a été mis en évidence de kystes dans les selles; celles-ci ont toujours conservé le même caractère pathologique à tous les examens qu'il a été possible de pratiquer, avant ou après traitement.

Le malade nous a quittés, non guéri, au début de juin 1940. Les circonstances n'ont pas permis de poursuivre plus avant l'étude de cette infection amibienne qui n'a pas bénéficié des différentes interventions thérapeutiques expérimentées et qui s'est montrée remarquable, en raison des caractères biologiques spéciaux et en quelque sorte aberrants présentés par les parasites.

L'ensemencement des selles le 20 novembre 1939, avant tout traitement, a permis d'obtenir la culture de cette souche amibienne en milieu DOBELL-BRUMPT au sérum de cheval coagulé et en milieu à l'œuf de BÆCK et DRBOHLAV modifié, milieux préparés au laboratoire de M. R. DESCHIENS qui a bien voulu nous les fournir. La culture a été entretenue pendant 2 mois, au cours de 22 repiquages successifs effectués tous les deux ou trois jours.

Les amibes ont donné en culture, au début, une souche assez active, douée de mouvements phagocytaires bien apparents; les parasites accusaient des déplacements plus marqués que dans les selles, au moins pour les formes issues de divisions récentes et n'ayant point ingéré d'amidon en excès. En dehors de la phagocytose des grains d'amidon qui finit par transformer les amibes en sphérules inertes entièrement bourrées de ces éléments, nous avons noté une abondante ingestion microbienne. Des stades prékystiques ont été obtenus, mais la culture s'est éteinte spontanément après le 22^e repiquage.

L'inoculation au chat n'a pu être pratiquée faute d'animaux favorables, en temps utile.

Obs. II. — M. B..., 33 ans, se présente pour manifestations dysentériques amibiennes contractées en 1934, à la Côte d'Ivoire. Le malade avait subi, à l'époque, un traitement à l'émétine qui fut interrompu en raison de manifestations polynévritiques.

A l'examen, le 22 avril 1940, nous constatons des selles sub-diarrhéiques, avec présence de mucosités sanguinolentes. Des amibes assez nombreuses sont rencontrées, peu actives, formant des masses arrondies où l'ectoplasme est difficilement visible. Ces amibes à la température d'une pièce bien chauffée ne présentent pas de mouvements phagocytaires caractérisés, même examinées aussitôt après l'émission des selles et en dehors de toute intervention médicamenteuse. Elles apparaissent dépourvues d'activité hématophage, bien que recueillies parmi des éléments glaireux sanguinolents. En culture, dans les conditions précédentes, ces amibes ont pris d'emblée une activité phagocytaire typique à l'égard des grains d'amidon, mais la souche obtenue n'a pu supporter plus de cinq repiquages et n'a pas été conservée pour études.

Nous noterons également plusieurs cas dans lesquels l'ensemencement des selles et la culture sont venus éclairer un diagnostic plus ou moins douteux à l'examen direct.

M. O..., 35 ans, a contracté l'amibiase en 1928 au Maroc. Il souffre actuellement d'alternances de diarrhée et de constipation. Le 17 novembre 1940, dans les selles liquides émises sont vues quelques rares amibes non hématophages, paraissant pouvoir être rapportées au type *minuta*. L'absence de kystes ne permet pas d'appuyer le diagnostic. L'ensemencement en milieu au sérum de cheval permet d'obtenir une souche normalement active, douée des mouvements caractéristiques de l'amibe dysentérique et qui phagocyte l'amidon et les microbes. Cette souche a été entretenue pendant deux mois, tant en milieu au sérum de cheval que sur milieu à l'œuf. L'addition d'hématies de souris au milieu n'a cependant pas permis de constater l'hématophagie.

Le cas de M. F... est plus typique encore. Souffrant depuis plusieurs années de cœlite non soignée et suspecté d'amibiase à la suite d'un examen antérieur où aurait été aperçu un kyste à quatre noyaux, M. F... se présente le 6 avril 1940, à notre examen :

Dans les selles pâteuses, l'examen microscopique ne décèle ni kystes, ni amibes susceptibles d'être rapportés avec certitude au cycle de l'amibe dysentérique. On relève seulement la présence de petits éléments amibiens du type *limax*.

Un ensemencement pratiqué immédiatement en milieu à l'œuf permet d'obtenir, dès le 29 avril, une culture abondante d'amibes qui présentent typiquement tous les caractères morphologiques et la mobilité de l'amibe dysentérique. Ces amibes sont remarquablement actives, émettant brusquement, à la manière classique, leurs pseudopodes hyalins et phagocytant l'amidon. Cette souche a été entretenue au cours de 14 repiquages successifs.

Dans un troisième cas où il s'agissait d'un ancien amibien colonial, M. S..., 46 ans, en état chronique mais chez qui, à deux reprises, l'examen direct avait été négatif, le diagnostic a été également confirmé par la culture.

Dans un quatrième cas, Mlle V..., 26 ans, jeune fille parisienne, mais fréquentant depuis plusieurs années un Egyptien, la culture a également appuyé un diagnostic, d'ailleurs déjà posé antérieurement par l'examen des selles, où l'association amibes et *Giardia* avait été notée.

En résumé, nous devons retenir des observations qui précèdent tout d'abord l'existence possible d'amibes dysentériques ne présentant pas d'aptitudes hématophages caractérisées, même dans des cas de dysenterie active, avec émissions muco-sanglantes abondantes. Dans un de nos cas, en particulier, où les matières émises étaient toujours très abondamment mêlées de sang, la souche amibienne observée a présenté des affinités beaucoup plus marquées à l'égard des leucocytes que pour les hématies.

Nous mentionnons également le concours efficace des méthodes d'ensemencement et de culture, à l'appui des méthodes ordinaires de diagnostic morphologique, en l'absence de kystes caractéris-

tiques (1). Ces différentes notions nous ont paru à retenir au point de vue pratique, le danger de dissémination de l'amibiase en France, par les cas méconnus, danger sur lequel insistaient récemment encore M. CHIRAY et P. CHÈNE (2) n'étant pas contestable.

*Institut Pasteur,
Groupe des Services de Parasitologie.*

CONTRIBUTION A L'IMMUNISATION CHIMIOBIOLOGIQUE DE CERTAINS ANIMAUX CONTRE LE *TRYPANOSOMA RHODESIENSE* ET LE *TRYPANOSOMA BRUCEI*

PAR CHARLES RICHET

Dans une communication antérieure avec GEORGES ANTOINE nous avons montré que l'on pouvait provoquer avec le sulfarsénol une certaine immunité chimiobiologique chez le rat blanc contre une infection très virulente de *Trypanosoma equiperdum* (3).

La méthode utilisée était celle que THEILER avait mise en œuvre contre certaines piroplasmoses, et que YAKIMOFF (4) et divers collaborateurs ont étendue en Russie contre d'autres piroplasmoses.

On infecte l'animal par le trypanosome. Quand le sang de cet animal montre des germes dans le sang, on le traite chimiquement. L'animal guérit. A partir de ce moment il est immunisé, du moins dans certaines conditions.

L'immunité succédant au traitement a été parfois constatée chez les petits animaux (EHRICH et SHIGA, HALBERSTADTER, TERRY, etc.).

SERGEANT et PARROT (5) signalent que le même procédé peut être utilisé contre la trypanosomiase du chameau, le Dehab, et conseillent son emploi en cas d'expédition coloniale.

(1) Cf. C. F. CRAIG et ST JOHN (*Amer. Jl. Trop. Med.*, t. 7, 1927, p. 39).

(2) M. CHIRAY et P. CHÈNE. L'amibiase méconnue en France. *Presse médicale*, t. 47, 1939, p. 1261.

(3) Immunisation chimiobiologique des Rats blancs contre le *Trypanosoma equiperdum* par CHARLES RICHET et GEORGES ANTOINE. *Bull. de l'Ac. de Méd.*, séance du 28 novembre 1939, 122, n° 33, p. 471.

(4) YAKIMOFF et collaborateurs. Contribution à l'étude de l'immunisation vis-à-vis de la piroplasmose (babesielliose des bovidés). *Ann. Institut Pasteur*, 1928, pp. 282-219.

(5) SERGEANT et PARROT. Immunité et Prémunition. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 55, 1935, p. 394.

Récemment C. H. BROWNING et R. GULBRANSEN (1) ont observé des faits de cet ordre sur les souris infectées par le *Trypanosoma brucei* puis traitées par l'arsacétine et sur des lapins traités par le Styril 314.

Les médicaments du type de la germanine ont parfois donné lieu à des observations analogues. L. LAUNOY (2) a constaté que les traitements répétés par le 205 Bayer-309 F. sur un chat infecté par *Tr. annamense* ont développé une para-immunité grâce à laquelle une inoculation massive du virus était devenue d'inopérance relative.

Nous avons essayé d'utiliser la même méthode qui nous avait donné précédemment des résultats intéressants avec le *Tr. equiperdum* contre les agents de deux autres trypanosomiasés : le *Rhodesiense* et le *Nagana* (souches Pasteur). Nos deux souches étaient d'une extrême virulence et parfaitement adaptées à l'organisme des animaux en expérience. Une trace de sang infectieux contenant du *Tr. rhodesiense* tuait le rat blanc (le nombre de germes n'avait pas été précisé) et il suffisait de 5 trypanosomes du *Nagana* pour tuer le rat en 16 jours. La virulence pour des doses inférieures à cinq unités n'a pas été essayée.

La première injection infectante fut toujours réalisée par voie sous-cutanée. L'agent chimiothérapique fut toujours le sulfar à la dose de 3cg. en général pour le rat de 150 à 300 g. et à dose de 18cg. par kilo pour le lapin. Cette chimiothérapie était mise en œuvre tantôt de façon précoce avant la septicémie apparente ; tantôt de façon tardive en pleine septicémie.

La seconde injection de virus (injection d'épreuve) était réalisée au moins 40 jours après l'injection de sulfar. Elle était pratiquée par voie sous-cutanée avec une dose qui fut précisée.

I. *Expériences avec T. rhodesiense.* — Dans les deux premières séries d'expériences comprenant chacune 4 rats, les injections d'épreuve furent pratiquées les 48^e et 50^e jour après l'immunisation avec 25 millions ou 15 millions de trypanosomes. Aucune immunité n'apparut.

Il était évident que l'injection d'épreuve était trop brutale. Aussi dans une troisième expérience n'injecterons-nous pour l'inoculation d'épreuve que 10.000 trypanosomes. Donc 86 jours après la première injection, nous injectons 10.000 trypanosomes à un certain nombre de rats.

(1) BROWNING et GULBRANSEN. Immunity following cure of experimental *Trypanosoma brucei* Infection by a chemotherapeutic agent. *J. Path. a. Bact.*, t. XLIII, novembre 1936, p. 479.

(2) L. LAUNOY. *Festch. B. Noch.*, 1937, p. 262.

Neuf d'entre eux avaient été, 84 jours auparavant, traités par du sulfar *avant* l'apparition de toute septicémie trypanique. Il n'y eut dans ce lot aucune immunisation. L'autre série de 8 animaux en pleine septicémie avait été traitée par le sulfar 4 jours après la première inoculation trypanique. Trois des rats vont être infectés par l'injection d'épreuve et succomberont les 6^e et 7^e jours. Cinq, au contraire, résisteront, mais par suite, croyons-nous, soit d'une épidémie de cage, soit d'une intoxication par le produit, soit d'une intoxication par les toxines trypanosomiques, ils succomberont du 9^e au 17^e jour. Aucun de ces animaux n'avait de trypanosomes dans le sang. Même dans le cerveau et la rate d'un de ces animaux qui venait de succomber il n'a pas été mis en évidence de trypanosomes par inoculation à la souris. Ainsi estimons-nous qu'ils étaient restés immuns. Cette recherche permet d'éliminer également la probabilité d'une infection de cage et, en général, à cette dose le sulfarsénol n'est pas toxique. L'intoxication par les toxines trypanosomiques est donc probable.

Un certain nombre d'animaux se sont donc montrés résistants à une seconde injection de trypanosomiase mais seulement dans le lot où la chimiothérapie a été pratiquée en pleine septicémie déclenchée par une première infection.

TABLEAU I. montrant les expériences réalisées avec le *Trypanosoma rhodesiense* (1).

Nombre d'animaux en expériences	Intervalle entre la chimiothérapie et l'injection d'épreuve	Nombre de germes injectés dans l'injection d'épreuve	Infection normale	Guérison
4 rats	42 jours	25 millions	4	0
4 rats	46 jours	15 millions	4	0
8 rats	80 jours	10.000	3	5
2 lapins	51 jours	50.000		2

Une expérience sur le lapin nous montra le même fait. Six lapins sont inoculés avec du *Rhodesiense*, 2 sont traités avant l'apparition du trypanosome dans le sang, les 4 autres le sont le 19^e jour

(1) Nous ne mettons dans ce tableau que des cas où la chimiothérapie a été pratiquée alors que l'animal était en pleine septicémie. Quand la chimiothérapie a été pratiquée avant la septicémie (2 expériences sur le lapin, 9 expériences sur le Rat) nous n'avons jamais obtenu d'immunité appréciable à 50.000 trypanosomes le 51^e jour (lapin) ou à 10.000 trypanosomes le 80^e jour (rat).

alors que l'animal est en pleine septicémie. Deux de ces derniers succombent ultérieurement (peut-être d'intoxication arsenicale mais plus vraisemblablement d'intoxication trypanosomique, véritable phénomène d'Herxheimer). 72 jours après l'inoculation première, injection d'épreuve avec 50.000 trypanosomes à ces 4 lapins et à 2 témoins. Seuls résistent les 2 lapins chimiothérisés alors que la première infection sanguine avait été forte. Les deux autres s'infectent, ainsi que les témoins.

Donc, comme le montre le tableau I, si l'on traite des animaux — rats ou lapins — infectés antérieurement par le *Trypanosoma Rhodesiense*, puis guéris par le sulfar et qu'on leur pratique une injection d'épreuve d'intensité moyenne de 50 à 80 jours après, un certain nombre, mais un certain nombre seulement, résiste à la nouvelle inoculation.

II. *Expériences avec le Trypanosome du Nagana.* — Nous avons observé dans ce cas les résultats suivants, la chimiothérapie ayant été toujours pratiquée alors que l'animal était en pleine septicémie.

1) Onze rats sont infectés par du *Trypanosoma brucei* puis guéris par le sulfar. 45 à 178 jours après on leur injecte 10.000 germes. Ils meurent tous dans un délai normal sauf un qui fait une forme subaiguë.

2) Pratiquons l'injection d'épreuve avec 1.000 germes au lieu de 10.000, les résultats sont les suivants:

Si l'on réalise l'injection d'épreuve peu de temps après l'injection préparante, on n'observe qu'une immunité insignifiante. Neuf animaux sont en effet ainsi explorés au voisinage du 50^e jour. Une seule fois l'animal fut immun. Trois animaux présentèrent une infection à évolution retardée et ils succombèrent le 16^e jour (2 cas) ou ont résisté plus de 18 jours (1 cas); 5 fois l'infection rappela tout à fait sur ces animaux que nous espérions immunisés une infection du type habituel.

Mais si cette seconde injection est pratiquée tardivement il y a immunité. Cinq animaux en effet reçoivent cette dose de 1.000 trypanosomes de 90 à 150 jours après l'injection première, tous résistent.

Donc pour une injection d'épreuve de 1.000 trypanosomes les résultats ne sont positifs que si l'injection d'épreuve est pratiquée longtemps après l'injection initiale.

3) Avec la dose de 100 trypanosomes nous observons de façon constante l'immunité quand l'injection seconde est pratiquée entre 45 et 110 jours (5 animaux). Ces 5 animaux qui ont résisté à une première injection d'épreuve sont 30 jours après explorés à nouveau avec la même dose. Ils restent également immuns. Par contre

30 jours après, ils ne sont pas immunisés quand on leur injecte 10.000 trypanosomes.

TABLEAU II *résumant nos expériences pratiquées avec le Trypanosoma brucei* (1).

Nombre d'animaux en expériences	Intervalle entre la chimiothérapie et l'injection d'épreuve	Nombre de germes injectés dans l'injection d'épreuve	Infection normale	Infection atténuée	Guérison
11	45 à 178 jours	10.000	10	1	0
9	50 à 60 jours	1.000	5	3	1
5	90 à 150 jours	1.000			5
10	45 à 140 jours	100			10

Résumons l'ensemble de nos expériences :

Si l'on traite un animal trypanosomique (*T. rhodesiense* ou *brucei*) par du sulfar, on arrive à déclencher dans certaines conditions une certaine immunité.

Cette immunité pour le *T. rhodesiense* sur le rat blanc et le lapin n'apparaît que si la chimiothérapie est pratiquée au moment où la première infection est déjà considérable, elle ne peut être mise en évidence si la chimiothérapie est pratiquée avant que l'infection soit généralisée. L'immunité n'est donc déclenchée que par une infection massive. Une infection discrète n'a pas d'action.

Cette immunité est faible puisque si l'injection d'épreuve sur le rat est de 15 à 25 millions de trypanosomes, elle est nulle. Avec une injection d'épreuve de 10.000 trypanosomes sur le rat, tantôt elle existe (5 fois sur 8 cas), tantôt elle n'existe pas. Dans les mêmes conditions le lapin est immunisé pour une injection d'épreuve de 50.000 trypanosomes.

Les résultats observés avec le trypanosome du Nagana sont du même ordre, mais moins nets.

L'immunité s'observe de façon constante pour une injection d'épreuve de 100 trypanosomes (soit 20 fois au moins la dose mortelle) du 45^e au 140^e jour (10 expériences). Si cette injection est de 1.000 trypanosomes il y a également immunité quand on explore les animaux du 90^e au 150^e jour (5 expériences). Si on les explore vers le 50^e jour on ne déclenche l'immunité que dans des

(1) La chimiothérapie consécutive à la première injection a été pratiquée alors que l'animal était en pleine septicémie.

cas exceptionnels (1 cas sur 10) et jamais on ne l'obtient avec 10.000 germes, que l'on fasse l'injection d'épreuve de façon précoce ou de façon tardive.

Ainsi immunité faible et tardive, mais incontestable, telle est la formule qui nous paraît résumer nos conclusions.

Cette immunité est tout à fait comparable à celle que nous avons observée avec *T. equiperdum*. Elle est pourtant moins intense.

Deux faits séparent cette immunité contre les infections à trypanosomes de l'immunité des affections bactériennes.

a) Le procédé utilisé :

Conjugaison de l'immunisation classique et de la chimiothérapie.

b) Le faible degré de cette immunisation.

Par contre, l'ensemble de ces faits observés avec le *T. equiperdum*, le *T. rhodesiense* et le *T. brucei* met hors de doute le fait que l'on peut immuniser contre les trypanosomes.

Certes l'application à la trypanosomiase humaine de cette chimio-immunisation paraîtrait être actuellement singulièrement hasardeuse, mais, sans idées préconçues, il conviendrait d'observer ce que deviennent les hommes trypaniques soignés en pleine poussée par tel ou tel agent chimique, et guéris. *En pratique*, font-ils une réinfection ou, au contraire, sont-ils devenus réellement réfractaires, malgré qu'ils restent dans la même région? Cette étude, même en tenant compte de ce fait que certains produits chimiques du type moranyl et germanine ne sont éliminés que lentement de l'organisme, serait du plus haut intérêt. De même il y aurait dès maintenant avantage à pratiquer sur les bovidés les recherches effectuées sur les petits animaux. La piqûre par les parasites détermine des infections sans doute moins brutales que les infections que nous provoquons au laboratoire avec des germes dont la virulence est exaltée au maximum. Que deviendront les bovidés immunisés ainsi contre les divers trypanosomes et placés dans les milieux où sévissent actuellement les infections trypaniques? Ces problèmes ne pourraient être résolus que sur place.

[*Trav. de l'I. P. (laboratoire du Professeur Roubaud) et de l'Académie de Médecine (laboratoire du contrôle des Médicaments antisypilitiques)*].

A PROPOS DES EXPÉRIENCES D'IMMUNISATION CHIMIOBIOLOGIQUE DE M. CHARLES RICHEL

Par E. ROUBAUD

Je désire appeler l'attention sur les résultats obtenus par M. CHARLES RICHEL dans ses recherches sur l'immunisation chimio-biologique des petits animaux de laboratoire par le sulfarsénol. La série des expériences relatées pour *Tr. rhodesiense* a été effectuée dans mon laboratoire, avec la collaboration aimable de G. J. STEFANOPOULO, M. CHARLES RICHEL étant à ce moment aux armées et dans l'impossibilité d'effectuer lui-même ces expériences. Un peu sceptique tout d'abord, je l'avoue, je dois dire que les résultats obtenus m'ont paru nettement convaincants. Les injections de sulfarsénol, pratiquées chez les lapins et les rats infectés de *Tr. rhodesiense* et présentant des trypanosomes visibles en plus ou moins grand nombre dans le sang, ont rendu la plupart des animaux réfractaires à une nouvelle inoculation trypanosomienne d'épreuve pratiquée deux mois plus tard avec une dose relativement forte de trypanosomes très virulents (10.000-50.000).

A vrai dire, chez les rats ayant résisté à cette nouvelle épreuve, et guéris microbiologiquement, nous avons été surpris de voir se produire une mortalité secondaire qui n'était pas apparue dans les premières expériences de M. CH. RICHEL avec *Tr. equiperdum*. Celle-ci paraît imputable à la libération massive des toxines trypanosomiennes, le contrôle de la stérilité trypanosomienne du sang, de la rate, de l'encéphale ayant été pratiqué. On sait que les toxines mises en liberté par les corps trypanosomiens tués peuvent, en effet, exercer une influence plus ou moins profonde sur l'organisme. Déjà, en 1907, UHLENHUTH, HUBENER et WOITHE constataient que le sang des rats riche en trypanosomes de la dourine, tués par dessiccation ou sous l'action de basses températures, amenait la mort des rats inoculés. LAVERAN et PETTIT ont tué des souris après inoculation de corps desséchés de trypanosomes. Et récemment H. LLOVEROL a vu la mort succéder au blanchiment, chez des moutons inoculés avec du sang trypanocide de Papion.

Quoi qu'il en soit, les expériences relatées nous paraissent nettement convaincantes de la chimiorésistance conférée à l'organisme par le sulfarsénol, dans les conditions indiquées. Il ne s'agit pas là d'une action à distance conférée par un médicament arsenical à lente élimination : tous les animaux n'ayant reçu que l'inoculation médicamenteuse, sans injection trypanosomienne préalable, ont

succombé à l'inoculation d'épreuve tardive. Il s'agit d'une véritable immunisation chimiobiologique dont l'étude mérite d'être reprise et poursuivie.

Son application à la prophylaxie de la trypanosomiase humaine, ainsi que le suggère M. CHARLES RICHEL, serait évidemment souhaitable. Cependant il faut noter que, jusqu'ici, il n'a pas été constaté d'immunité imputable à une action médicamenteuse chez les trypanosomés traités notamment par le Bayer et le Moranyl, médicaments dont l'action protectrice se conserve assez longtemps (1). Les auteurs belges F. VAN HOOFF, C. HENRARD et E. PEEL, s'ils ont constaté que les injections préventives de Bayer 205 protègent les cobayes pendant plus de 50 jours contre les infections trypanosomiennes transmises par les Glossines, n'ont pas noté de résistance particulière chez les animaux infectés, traités et guéris par ce produit. Le nombre des agents chimiothérapeutiques avec lesquels il a été constaté une immunité relative, de l'ordre de celle étudiée pour le sulfarsénol par M. CH. RICHEL, est encore actuellement relativement faible, et ces observations sont jusqu'ici restreintes aux petits animaux. C'est là une catégorie de recherches sur lesquelles il y a cependant lieu d'attirer l'attention. Il n'est pas interdit de penser qu'elles pourront être, dans l'avenir, susceptibles d'applications intéressantes dans le domaine pratique, tant chez les grands animaux que chez l'homme.

RECHERCHES MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES SUR LE *TRICHOMONAS VAGINALIS*

Par L. MORENAS

Bien qu'un des premiers protozoaires connus, sa découverte en France par DONNÉ datant de plus d'un siècle (1837), et ayant donné lieu à de nombreuses études morphologiques, le *Trichomonas vaginalis* est encore l'objet de descriptions fort divergentes et parfois contradictoires ; les conditions biologiques favorisant son développement sont encore plus mal connues. Je rappellerai les études de SCANZONI et KÖLLIKER (1855), de KUNSTLER (1883), de W. BEN-SEN (1910), de FONSECA (1916) et de REULING (1921), sans parler

(1) Dans son dernier Rapport, concernant la lutte contre la maladie du sommeil en A. O. F., pour 1940, le médecin-colonel MURAZ cite différentes observations concernant des malades anciennement traités qui se sont réinfectés.

d'autres publications d'ordre clinique (LYNCH, GREENHILL, CLEVELAND, RIBA, etc.) où la morphologie est également envisagée. Parmi ces études les plus poussées sont celles de BENSEN et surtout de REULING auxquelles je me référerai le plus souvent, la dernière comportant également les premiers développements sur la biologie de ce parasite que j'envisagerai en deuxième lieu.

I. — Morphologie.

Utilisant un matériel que j'ai recueilli dans la Clinique de mon Maître M. le Professeur FAVRE (rien n'est plus facile d'ailleurs que de se procurer du *Trichomonas vaginalis*), j'ai fait une série d'observations microscopiques *in vivo* et surtout de préparations stables qui m'ont permis de fixer certains points discutés de la morphologie de ce protiste : j'ai eu recours, comme fixateur, au liquide de Bouin-Hollande et, comme coloration, à la méthode de HEIDENHAIN ; exceptionnellement ; la coloration panoptique (MAY-GRUNWALD-GIEMSA) après fixation à la chaleur m'a donné également des préparations intéressantes.

A l'examen direct, à l'état vivant dans le mucus vaginal, les *Trichomonas* apparaissent comme des éléments aplatis, arrondis, ovalaires ou parfois allongés, étirés, difficilement discernables au premier abord parmi les cellules vaginales cependant beaucoup plus grandes ; ils s'agglutinent souvent pour former, comme ces dernières, des placards. Leur mobilité très réduite se limite le plus souvent aux vibrations des flagelles et aux ondulations de la membrane que l'on n'observe bien que lorsqu'elle se présente de champ à la périphérie du protiste : on constate qu'elle est courte, ne dépassant jamais, comme longueur, un quadrant de la circonférence. Aucune saillie n'est visible à l'opposite du pôle flagellaire ; par contre, à proximité de ce pôle un cytostome est souvent reconnaissable. L'axostyle n'est pas apparent. Aucun mouvement amœboïde : les modifications de forme, plus étendues que chez un autre *Trichomonas*, ne peuvent être dues qu'aux pressions extérieures. Par transparence on observe le noyau et parfois de petites vacuoles réfringentes.

Cet aspect se modifie complètement si, ajoutant au mucus une goutte de sérum physiologique, on en modifie la viscosité et la tension superficielle : le protiste n'est plus étalé, mais contracté sur lui-même en même temps qu'il est devenu piriforme ; le pôle antérieur flagellaire est arrondi tandis qu'une baguette, l'axostyle, fait souvent saillie au pôle opposé effilé. De plus il se déplace activement, nageant au moyen de ses flagelles et de sa courte membrane ondulante ; ces mouvements constants empêchent de discerner tout

autre détail de structure. L'aspect est exactement le même dans le liquide de culture et c'est également celui du *Trichomonas intestinalis*, aussi conçoit-on que le protistologue anglais DOBELL (1934), étudiant ces parasites en culture, ait pu les croire identiques alors qu'ils sont si dissemblables dans leur milieu naturel qu'on ne saurait les assimiler ; mais, même dans ces conditions expérimentales, la taille nettement plus grande et la forme de la membrane ondulante beaucoup plus courte permettent de reconnaître le *Trichomonas vaginalis*.

Les préparations fixées et colorées sont naturellement beaucoup plus favorables à une étude analytique ; seules elles permettent la mise en évidence de certains organites (axostyle, liaisons, corps parabasal), ou des mensurations précises.

Ces dernières confirment les grandes variations de taille existant entre ces *Trichomonas* : dans le plus grand diamètre nos mensurations extrêmes ont été de 29 et de 13 μ , comparables à celles obtenues par PROWAZEK (12 et 30 μ). D'une façon générale, les formes les plus longues sont également les plus étroites, ce qui me fait admettre que les formes courtes, arrondies, sont souvent de même volume mais contractées sur elles-mêmes. La forme varie ici, comme à l'examen direct, suivant que le protiste a été fixé dans le mucus vaginal ou dans un liquide de viscosité moindre ; dans ce dernier cas seulement il se présente avec son aspect piriforme mettant mieux en évidence flagelle ondulant et axostyle.

Le flagelle ondulant et la membrane le reliant au corps sont particulièrement courts ; je n'ai jamais pu reconnaître plus de 3 ou 4 ondulations ; la partie libre de ce flagelle se détachant perpendiculairement au corps dans le 1/3 antérieur du protiste est également peu développée.

L'axostyle, par contre, mince et pointu, s'échappant vers le pôle postérieur, est aussi long que celui des *Trichomonas* intestinaux.

Particulièrement intéressante est la disposition des flagelles antérieurs. Leur nombre a été souvent discuté : 4 suivant KUNSTLER, REULING, HEGNER, LYNCH ; 3 seulement d'après BLOCHMANN, BENSEN, CLEVELAND, RIBA. BRUMPT ne conclut pas, n'ayant vu que 3 flagelles dans ses préparations mais admettant qu'il puisse en exister quatre.

Mes préparations me permettent d'affirmer qu'il existe toujours quatre flagelles répartis, comme l'avait vu REULING, en deux groupes de deux ; comme il arrive souvent que deux flagelles voisins soient agglutinés on n'en observe alors plus que trois. Les deux groupes de flagelles sont de longueur inégale, mais les deux flagelles d'un même groupe sont semblables. Ces caractères diffé-

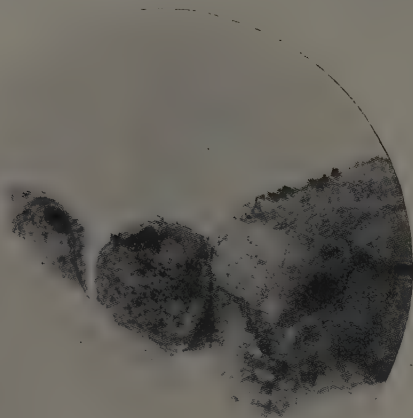


Fig. 1.

De gauche à droite : *Trichomonas vaginalis* ; Forme de division ;
Cellule vaginale.

Gr. : 660 diam.

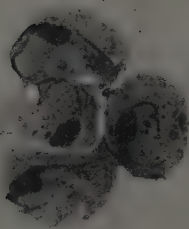


Fig. 2.

Trichomonas vaginalis agglutinés en placard dans le mucus.

Gr. : 660 diam.

rencient nettement *Trichomonas vaginalis* des *Trichomonas* intestinaux qui possèdent trois ou parfois cinq flagelles antérieurs mais jamais quatre.

Dans la structure interne, le noyau, en situation antérieure, ovulaire, riche en grains chromatiques, ne diffère pas sensiblement de celui des autres *Trichomonas*. La granulation basale produite par la coalescence des blepharoplastes, unique, est peu volumineuse ; d'elle partent non seulement les flagelles mais aussi une baguette chromatique (costa) si fine et si difficilement colorable qu'elle a passé inaperçu à BENSEN et, du côté opposé, une courte massue qui, ainsi que l'admet REULING, doit constituer le corps parabasal ; il y a de plus un court filament rectiligne, déjà vu par BENSEN et REULING, reliant la granulation basale au noyau ; ce rhizoplaste a été considéré à tort par BENSEN comme l'origine de l'axostyle.

Ce dernier organite dont nous avons vu l'extrémité s'échapper, comme un aiguillon, au pôle postérieur est très différent comme structure de l'axostyle des *Trichomonas* intestinaux. Tandis que ce dernier est formé par une épaisse baguette hyaline qui, difficilement colorable, apparaît le plus souvent en négatif dans les préparations, limitée par sa bordure granulaire, ici l'axostyle se résout en deux minces filaments chromatiques naissant de part et d'autre du noyau comme les deux branches d'une fourche et tantôt s'unissant, tantôt cheminant parallèles, jusqu'à l'aiguillon terminal. De fines granulations engainent et parfois dissimulent ces filaments. Un axostyle aussi rudimentaire ne peut jouer le rôle de squelette axial dévolu à l'axostyle des *Trichomonas* intestinaux plus évolués ; cela explique la plus grande plasticité des *Trichomonas vaginalis*, leur polymorphisme comparable à celui des *Chilomastix* dépourvus de cet organite.

Le protoplasma est tantôt uniforme, tantôt vacuolaire ; il est possible que ce dernier aspect, souvent observé, soit un arte-fact. Il existe en tous cas de nombreuses granulations chromatiques parfois rassemblées en véritable amas. Les bactéries souvent observées en masse sont agglutinées à la périphérie et non incluses dans le protoplasma.

Pour essayer de déterminer la localisation du glycogène à l'intérieur du protiste, j'ai fait, sur le conseil du professeur POLICARD, des fixations aux vapeurs iodiques : ces protozoaires se colorent intensément en brun-acajou, alors que les cellules vaginales et les leucocytes restent jaunâtres. Cette coloration est diffuse dans tout le protoplasma sans électivité, contrairement à ce qu'à constaté ALEXEIFF chez *Trichomonas muris* où le glycogène paraît se condenser à l'intérieur de l'axostyle. Ce glycogène est, nous le verrons, l'élément nutritif essentiel du *Trichomonas vaginalis*,

tandis que pour les *Trichomonas* intestinaux, à nutrition surtout bactérienne, il ne constitue qu'une réserve.

En résumé les trois différences essentielles entre *T. vaginalis* et les *Trichomonas* intestinaux, au point de vue morphologique, résident dans le nombre et la disposition des flagelles antérieurs, la brièveté de la membrane ondulante et les caractères de l'axostyle filamenteux et non hyalin.

II. — Biologie.

Dans les conditions naturelles, le *Trichomonas vaginalis* parasite la surface de la muqueuse vaginale et les glandes cervicales qui, dans les périodes menstruelles, constituent pour lui un véritable repaire. Il essaime volontiers sur la muqueuse vulvaire; par contre, les localisations utérines ou même tubaires d'une part, vésicales d'autre part doivent être considérées comme aberrantes et exceptionnelles; de même la présence de *Trichomonas vaginalis* dans l'urèthre masculin. On sait, par ailleurs, que ce flagellé ne s'observe chez la femme que pendant la période de la vie s'étendant de la puberté à la ménopause, aussi bien chez les vierges que chez les femmes ayant une vie génitale active.

Quelles sont les raisons de cette électivité du parasite vis-à-vis de la cavité vaginale et de la période génitale de la femme? C'est dans les conditions biologiques de la muqueuse vaginale et dans les aptitudes nutritives du *Trichomonas* qu'il faut les rechercher.

La première donnée du problème, l'élément vaginal, réside toute entière dans le métabolisme chimique qui accompagne le cycle menstruel au niveau du vagin et à l'intérieur même de sa muqueuse. On sait, en effet, que si les variations de l'acidité naturelle du milieu vaginal, connues depuis longtemps, marquent essentiellement les phases de ce cycle à l'intérieur de la cavité vaginale, la muqueuse elle-même secrète et accumule du glycogène : or cette *glycogénie locale* essentiellement liée à la fonction folliculogène, naissant et disparaissant avec elle, est la cause de cette acidité vaginale et de ses variations; le glycogène secrété est, en effet, transformé en acide lactique par le bacille acidifiant de DODERLEIN, prédominant dans la flore vaginale (HARDOUN).

Ces faits sont actuellement admis, une hypothèse en découlait, qui a été émise par HEES : le *Trichomonas vaginalis* doit se nourrir de glycogène, c'est à l'étude des conditions biologiques du parasite d'en fournir la preuve.

Cette deuxième donnée du problème, l'élément nutrition parasitaire, peut s'adresser à l'histo-physiologie : cette dernière nous a appris que les *Trichomonas* recueillis dans le mucus vaginal se

colorent beaucoup plus intensément par l'iode, réactif du glyco-gène, que les éléments ambiants (leucocytes et mêmes cellules desquamées), mais c'est la culture en divers milieux qui nous fournira les meilleurs renseignements.

La culture du *Trichomonas vaginalis* a été réalisée d'abord par LYNCH en 1915 sur divers milieux (bouillon de bœuf, ascite-Ringer, sérum physiologique plus ovalbumine 2 o/o et sérum deshydraté de LÉFFLER 0,3 o/o), puis par M. W. ANDREWS (1929), DAVIS et COLWELL (1929), CORNELL, GOODMAN et MATTHIES (1931). A WESTPHAL (1935), H. A. SHELANSKI (1936). La plupart de ces auteurs n'ont obtenu que des cultures très éphémères, les flagellés mourant habituellement au bout d'une semaine, malgré plusieurs repiquages. Seul WESTPHAL, utilisant un milieu pauvre en albumine, a pu conserver une culture vivante pendant 7 mois et demi.

Mes recherches personnelles m'ont, avec les milieux usuels, donné des résultats comparables : la culture se développe facilement, mais, malgré plusieurs repiquages, meurt au bout d'une semaine ; j'ai ainsi utilisé successivement des milieux exclusivement liquides (Ringer simple ou Ringer 4/5 plus sérum de cheval 1/5) et des milieux liquides (Ringer simple ou asparaginé) sur un substratum solide (sérum coagulé ou gélose) avec des résultats comparables.

M'inspirant ensuite de l'hypothèse de HEES, j'ai eu recours aux milieux sucrés. Le milieu de SABOURAUD (Gélose maltosée) recouvert de liquide de RINGER ne m'a donné aucun résultat favorable, les cultures mourant au bout de trois jours dans un excès d'acidité ; par contre j'ai obtenu des cultures particulièrement actives et résistantes avec le milieu suivant :

a) partie liquide	{ asparagine	0,10
	{ glucose	1
	{ Ringer	100
b) partie solide	sérum de cheval coagulé.	

Dans ce milieu glucosé, j'ai conservé en vie une souche pendant 54 jours (du 24 mai au 17 juillet 1939) avec 8 repiquages, mais, fait plus intéressant, alors que sur les milieux précédents une culture non repiquée durait 6 ou 7 jours au maximum, avec le milieu glucosé les *Trichomonas* sont restés vivants dans le même tube et ont proliféré pendant 10, 11, 12 et même 16 jours. Au cours de la culture la prolifération est rapide, atteignant le maximum de densité le 4^e jour ; elle se maintient égale pendant 4 ou 5 jours, puis décroît progressivement, comme si cette décroissance était fonction de l'appauvrissement du milieu nutritif plus que de l'intoxica-

tion brutale des parasites par leurs propres produits de déchet, comme il est habituel dans les autres milieux où l'on constate souvent la mort de la culture au lendemain de la prolifération maxima.

Je me suis attaché particulièrement à l'étude du pH du milieu cultural, partant, au début de mes recherches, de cette idée, qui s'est montrée erronée, que les *Trichomonas* vaginaux s'accomoderaient plus volontiers d'un pH acide, en raison de l'acidité habituelle du milieu vaginal. Or les milieux portés initialement à un pH inférieur à 6,5 ne m'ont donné aucun résultat. Le milieu glucosé utilisé par la suite avait un pH initial de 7,4.

J'ai mesuré le pH des cultures actives et j'ai noté ces valeurs de 8,0 (5^e jour), 7,4 et 7,5 (9^e jour) ; par conséquent ces cultures *prolifèrent au mieux dans des conditions d'alcalinité légère* ; les milieux acides leur sont, par contre, défavorables.

L'*élément température* a été également étudié : comme pour les cultures des autres flagellés, j'ai constaté qu'il était préférable de régler l'étuve à une température inférieure à 37° pour éviter la pullulation microbienne, l'optimum thermique étant 28 ou 29 ; sur quatre cultures portées pendant 18 heures à 20°, trois sont restées vivantes, mais une culture active mise à cette température de 20°, pendant 48 heures, est morte alors que j'ai pu conserver vivants pendant des semaines des *Trichomonas* intestinaux (*T. parva*) à une température de 18 à 20°.

La flore bactérienne, toujours associée au *Trichomonas vaginalis* que l'on ne peut obtenir dans des conditions de stérilité bactériologique, a également une importance considérable sur la vie des cultures, bien qu'elle ne soit pas utile à leur nutrition comme c'est le cas pour les *Trichomonas* intestinaux ; aussi, contrairement à ce qui se passe pour ces derniers, est-ce toujours une influence plus ou moins défavorable, les bactéries acidifiantes étant les plus nuisibles.

C'est à cette flore associée que je crois devoir attribuer certains échecs de cultures, faites avec d'autres souches dans des conditions de milieu identiques à celles qui m'ont donné les meilleurs résultats.

Il m'a paru intéressant, enfin, de déterminer le comportement du *Trichomonas vaginalis* dans l'eau du robinet.

Pour cela, j'ai fait varier la température de l'eau et son pH et obtenu les résultats suivants :

A) à la température de 18° :

- | | |
|---|---|
| 1° au bout de 45 minutes pH 6,4, 7,3, 7,7 = | <i>Trichomonas</i> vivants, peu mobiles ; |
| 2° au bout de 5 heures | = <i>Trichomonas</i> tous morts. |

B) à la température de 29° :

- 1° au bout d'une heure $pH\ 6,4 =$ Trichomonas morts ;
 $pH\ 7,3 =$ Trichomonas : certains vivants mobiles, la plupart morts ;
 $pH\ 7,7 =$ Trichomonas la plupart morts, certains vivants à peine mobiles ;
2° au bout de 5 heures $\quad \quad \quad =$ Trichomonas tous morts.

Une culture témoin de la même souche dans du liquide de RINGER simple à 29° s'est maintenue vivante 6 jours.

Ainsi, quels que soient la température (29° étant l'optimum thermique) et le pH (7,3 étant le plus favorable) le *Trichomonas vaginalis* ne vit que très peu de temps, sans doute guère plus d'une heure, dans l'eau. Cette constatation, apparemment dépourvue d'intérêt, n'est pas sans importance au point de vue de la transmissibilité de l'infection trichomonadienne, le *Trichomonas vaginalis* se comportant différemment sur ce point, comme sur d'autres, du *Trichomonas intestinalis*.

Ces recherches seraient, en effet, assez vaines si elles ne comportaient pas de sanctions pratiques. Ces dernières apparaissant de deux ordres concernant l'un la thérapeutique, l'autre la prophylaxie de ce parasitisme.

Le fait que *Trichomonas vaginalis* vit aux dépens du glycogène vaginal est intéressant au point de vue biologique mais dépourvu de sanctions thérapeutiques ; il n'en est pas de même des conditions de pH , qui lui sont favorables, et de son indépendance relative vis-à-vis de la flore bactérienne, qui n'est pas un aliment pour lui. Ces notions proscrivent, en effet, l'usage des lotions alcalinisantes, souvent conseillées, de même que celui des antiseptiques locaux, qui réduisent le microbisme bactérien sans agir sur les Trichomonas : j'ai d'ailleurs vu les Trichomonas pulluler dans des sécrétions très pauvres en bactéries.

Quant à la prophylaxie de cette parasitose, le fait que le *Trichomonas vaginalis* ne vit que peu de temps dans l'eau rend très problématique le mode d'infestation, souvent invoqué, par les bains de piscine ou même de rivière (HEES) et faire admettre plutôt une transmission par les objets, notamment les éponges, ayant servi à la toilette intime et récemment contaminés.

Discussion.

M. R. DESCHIENS. — En ce qui concerne les conditions d'infestation par *Trichomonas vaginalis* et par conséquent la prophylaxie de cette parasitose, je rappellerai que MM. SOUBIGOU, DULISCOUET

et GAUDIN ont présenté à la séance de la Société de Pathologie Exotique du 12 janvier 1938, une observation relative à un canonnier de la Marine présentant une érosion du gland au niveau du méat, dans laquelle les *Trichomonas* ont été décelés. Ce canonnier avait eu des relations sexuelles avec trois jeunes prostituées espagnoles qui n'ont pas accepté un examen médical permettant la recherche éventuelle de *Trichomonas vaginalis*; néanmoins l'hypothèse d'une contamination occasionnelle par le coït doit être retenue.

M. R. PONS. — A propos de la communication de M. MORENAS, et plus particulièrement en ce qui concerne le diagnostic du *Trichomonas* en cause dans les vaginites séro-muqueuses dues à ce flagellé, je crois intéressant de signaler à la Société un fait curieux qu'il m'a été donné d'observer : il y a peu de temps, un laboratoire privé, d'analyse médicale, m'a demandé mon avis au sujet d'un examen de sérosité vaginale dans laquelle on observait un nombre élevé de Flagellés du type *Trichomonas*, dont les dimensions ne correspondaient pas à celles habituellement données pour *Trichomonas vaginalis*; en effet, alors que ces derniers ont une dimension moyenne de 18 à 20 μ , les Flagellés observés dans la sérosité avaient une taille moyenne de l'ordre de 45 à 50 μ . S'agissait-il d'une espèce nouvelle, ou d'une forme géante de *Trichomonas vaginalis*? L'interrogatoire de la malade a révélé que celle-ci, au moment de l'examen, suivait un traitement par le Dagénan. Nous avons alors cru devoir rapprocher les deux faits suivants, d'une part la taille exagérée du *Trichomonas* 'et, d'autre part, le traitement par le Dagénan, pour les raisons suivantes :

Les sulfamides et les corps voisins, ce fait est bien acquis aujourd'hui, n'agissent pas comme des antiseptiques banaux sur les cellules microbiennes ou autres, leur action est élective sur la reproduction cellulaire, elle est abiotique ou mieux *agénétique*. Les cellules ainsi privées de leurs fonctions de reproduction, continuent à croître en dimension; c'est ainsi que LOCK-WOOD a montré que le streptocoque sous l'influence des sulfamides subit une « dégénérescence hypertrophique ». D'autre part, A. LWOFF, NITTI, Mme TRÉFOUEL et Mlle HAMON ont observé, sous l'action des sulfamides, une augmentation de taille du Flagellé *Polytomella* dans les limites suivantes de 12,5 $\mu \times$ 6,5 μ (taille normale) à 22 $\mu \times$ 14 μ (taille après action des sulfamides : 1.162 F.).

Ces faits, rapprochés de ceux observés chez notre malade, nous ont conduit à considérer que les dimensions anormales des *Trichomonas* pouvaient être le résultat de l'action des sulfamides *in vivo*.

DONNÉES BIOLOGIQUES RELATIVES AUX SUBSTANCES TOXIQUES VERMINEUSES

Par R. DESCHIENS

COBBOLD, A. RAILLET, R. BLANCHARD, WEILAND, FAUST et TALLQUIST, MOURSON et SCHAGDENHAUFFEN, HUMPHREY, WEINBERG, MESSINEO et CALAMIDA, VAULLEGEARD, CHANSON, RIVARANO, ISAAC et JULIEN, VON DEN VELDEN, FLECHSEDER et STEJKAL, MINGAZZINI (1 et 2) ont été les premiers auteurs à conclure, de leurs expériences sur l'animal, à l'action toxique de certains helminthes; c'est, en particulier, à A. LEROY (1910) (3) que revient le mérite d'avoir établi avec précision l'action toxique du liquide cœlomique d'*Ascaris megalocephala* = *Parascaris equorum* (Gœze, 1782) et d'avoir tenté d'isoler de celui-ci une substance active. Cet auteur, opérant sur des chiens de 2 à 6 kg. et injectant dans la veine jugulaire des animaux d'expérience du liquide cœlomique frais, filtré, dont la concentration moléculaire est légèrement supérieure à celle du sang ($\Delta = 0.67$), constata que la dose mortelle de liquide ascari-dien par kilogramme de chien est de 8 à 10 cm³ (16 cm³ pour un chien de 2 kg.); les doses de 2 à 4 cm³ par kilogramme de chien sont toxiques, mais non mortelles. Les troubles observés consistent d'abord en une chute de la pression artérielle, en une accélération du rythme respiratoire, et en des convulsions cloniques, chez l'animal éprouvé. A cette période d'excitation succède une phase résolutive avec ralentissement du rythme respiratoire, hypotonie musculaire et disparition du réflexe cornéen; on note en outre une augmentation du temps de coagulation du sang dans l'heure qui suit l'injection, et, si la dose injectée est mortelle, la non coagulation du sang dans le même temps. La parésie de l'arrière-train, des selles liquides, après l'injection, ne sont pas rares. Des essais d'isolement des substances toxiques du liquide cœlomique en traitant celui-ci par l'alcool à 95° et par l'alcool absolu, ont montré à LEROY que la partie insoluble dans l'alcool du liquide cœlomique avait une action analogue au liquide cœlomique, mais plus faible, et que la partie soluble dans l'alcool absolu, non protéique par conséquent, avait une action très faible sans doute, mais encore évidente, la dose mortelle étant alors de 60 cm³ par kilogramme de chien. Il en résulterait pour LEROY que la toxicité du liquide cœlomique est imputable pour une grande part aux substances protéiques du liquide injecté, mais qu'il existe en outre dans ce liquide une ou plusieurs substan-

ces toxiques non protéiques. Dans l'ensemble, les effets obtenus chez le chien seraient comparables à ceux que l'on observe à la suite d'injections intraveineuses de peptone.

Les résultats obtenus par P. SIMONIN (1920) (4) avec le liquide cœlomique d'*A. megaloccephala* chez le lapin, sont comparables à ceux qui ont été recueillis par LEROY. La dose mortelle par la voie veineuse est de 1 cm³ de liquide cœlomique pour un lapin adulte.

C'est également vers l'isolement de substances toxiques chez les ascarides que T. SHIMAMURA et H. FUJII en 1917 et en 1925 (5 et 6) ont orienté leurs recherches; ces auteurs ont isolé de corps desséchés d'*Ascaris lombricoïdes* (Linné, 1758) une substance toxique, l'« Askaron », mélange d'albumoses et de peptones, provoquant chez le cheval et chez le cobaye des accidents anaphylactoides comparables à ceux observés par LEROY : dyspnée, broncho-spasme, convulsions, hyperémie des muqueuses, coliques, modifications de la coagulabilité du sang. Sous sa forme purifiée, l'Askaron tuerait le cheval par la voie intraveineuse à la dose de 0 mg. 1. Pour S. et F. l'action de l'Askaron chez le cobaye serait comparable à celle d'une base aminée hypotensive : l'histamine.

On sait que l'haleine et la viande des animaux — particulièrement des veaux — infestés par les ascarides, présentent une odeur éthérée caractéristique, et que parmi les personnes opérant au laboratoire sur les ascarides, les sensibilisations par les voies respiratoires sont très communes, et l'on a pensé que certaines substances toxiques des ascarides étaient volatiles, ou au moins susceptibles d'une diffusion particulière. B. RANSOM, W. HARRISON et J. COUCH (7) 1924, ont recherché sans résultat, dans la viande et le sang d'animaux infestés (porcs et moutons) par des ascarides, des substances toxiques ou sensibilisantes; ils ont montré que les extraits aqueux du corps des vers étaient sensibilisants (Tests cutanés) et qu'une substance sensibilisante était présente dans la fraction des sérums-albumines et dans le filtrat débarrassé des protéides par précipitation par le sulfhydrate d'ammoniaque, mais absente dans la fraction des séro-globulines. Cette substance sensibilisante résiste 15 minutes à 100° mais est détruite en moins de 60 minutes à la même température. Son inoculation reproduit chez l'animal sensible de l'urticaire et des crises de dyspnée.

Tout récemment, en 1939, M. MACHEBŒUF et R. MANDOU (8) ont obtenu en partant des corps broyés d'*Ascaris megaloccephala*, traités par l'acide trichloracétique à 8 o/o qui précipite les protéides, un produit toxique lié à des polypeptides non dialysables, non précipitables par l'acide trichloracétique et non précipitables par l'alcool à 50°. La technique d'extraction de M. et M. est schématiquement la suivante :

1° Les vers, lavés à l'eau courante, sont hachés ; la masse divisée est pesée et recueillie dans un poids égal de solution d'acide trichloracétique à 8 o/o qui précipite les protéides à poids moléculaire élevé et les exotoxines microbiennes ; le poids de solution et celui des vers étant égaux, on obtient, à la fin de l'opération, un mélange dont la concentration en acide trichloracétique est de 4 o/o ; 2° Le produit obtenu est broyé finement dans un agitateur à secousses à perles de verre, pendant 2 à 3 heures ; on centrifuge et on obtient, par séparation du culot, un liquide clair contenant les substances hydro-solubles non précipitables par l'acide trichloracétique. 3° L'acide trichloracétique est éliminé par une dialyse sous pression constante de 48 heures en présence d'eau courante, puis la solution résiduelle est isotonisée par dialyse en présence d'une solution à 9 o/o de chlorure de sodium. L'opération doit être conduite de telle manière que le volume terminal du produit obtenu soit égal ou rétabli au volume initial. Le pH du liquide recueilli est de 6,5 ; le liquide est opalescent et contient des polypeptides à grosses et moyennes molécules et du glycogène. Le glycogène est éliminé par précipitation dans l'alcool à 50°.

L'extrait trichloracétique d'*A. megalocéphala* ainsi préparé est injecté dans l'appareil circulatoire du cobaye par la voie intracardiaque ou intraveineuse ; il tue l'animal à la dose de 1,8 à 2 cm³ correspondant à 1 g. de vers, pour un cobaye de 600 g. Le produit extrait est d'une toxicité élevée car la dose mortelle de 2 cm³ d'extrait contient moins de 2 mg. de substances dissoutes. L'injection intracardiaque de 1 cm³ d'extrait n'est pas suivie de phénomènes de choc chez le cobaye de 600 g., mais les accidents apparaissent avec une dose de 1 cm³ 5 sans que celle-ci soit d'ailleurs mortelle.

Les symptômes observés sont comparables à ceux qui ont été décrits par A. LEROY et ont un caractère de choc anaphylactique : dyspnée, éternuements, chute, convulsions toniques, puis mouvements respiratoires violents et amples ; l'action toxique semble donc due à une substance hypotensive et non à une toxine glucidolipidique ; à cet égard, les résultats de M. et M. concordent physiologiquement avec ceux obtenus par LEROY, SIMONIN, SHIMAMURA et FUJII, bien que M. et M. n'aient pas constaté *in vivo* l'effet anticoagulant de leur extrait. Le choc obtenu n'est pas dû à la présence de glycogène et de substances colloïdales, car lorsqu'on précipite le glycogène par l'alcool à 50°, le précipité remis en solution dans l'eau physiologique et injecté à une dose suffisante au cobaye ne donne pas de choc.

Le produit toxique isolé par M. et M. est thermolabile, il est détruit par un chauffage de 10 minutes à 100° — cette propriété est

analogue à celle constatée chez la substance sensibilisante de RANSOM, HARRISON et COUCH — il n'est pas susceptible de conservation et perd son activité en 8 jours à la glacière, en milieu neutre ou légèrement acide.

La technique et les précisions apportées par M. et M. sur les propriétés physico-chimiques et toxicologiques des substances toxiques des ascarides dépassent de loin les données procurées par leurs devanciers. Elles fournissent un procédé de séparation ouvrant une voie nouvelle aux recherches de toxicologie vermineuse.

Nous avons, en utilisant la technique d'extraction de MACHEBŒUF et MANDOUL, obtenu des extraits trichloracétiques d'*Ascaris mega-locephala* provenant de lots de vers différents, A. et B., lavés à l'eau et broyés vivants, et nous avons éprouvé avec chacun de ces extraits trois cobayes de 500 à 600 g., soit au total 6 cobayes, par la voie intracardiaque. L'extrait A, dont la concentration en vers correspondait à 0 g. 8 par centimètre cube d'eau physiologique, a été supporté sans accidents par le cobaye 2,36 pesant 420 g. à la dose de 1 cm³ soit 0 g. 8 de vers. Cet extrait, à la dose de 4 cm³ soit 3 g. 20 de vers, a provoqué au bout de 12 minutes, chez le cobaye 2,37 pesant 470 g., des accidents de choc non mortels; à la dose de 5 cm³ soit 4 g. de vers, il a tué le cobaye D.75 de 490 g. en 10 minutes.

L'extrait B. dont la concentration correspondait à 0 g. 58 de vers par centimètre cube n'a déterminé chez les cobayes D.80 et D.81 pesant 520 et 480 g. que des accidents de choc modérés à la dose de 1 cm³ soit 0 g. 52 de vers, mais a tué le cobaye D.20 pesant 505 g. à la dose de 1 cm³, soit 1 g. 04 de vers.

Les symptômes de choc que nous avons observés sont ceux qui ont été constatés par LEROY, SIMONIN, SHIMAMURA et FUJII, MACHEBŒUF et MANDOUL. Ils apparaissent en 10 à 20 minutes; ils consistent en une accélération du rythme respiratoire, suivie de convulsions cloniques et d'éternuements (période d'excitation); puis l'animal tombe sur le côté et présente des mouvements respiratoires ralentis, amples et profonds. Lorsque la dose est léthale, la mort survient en état d'apnée, l'arrêt de la respiration précédant l'arrêt du cœur, ainsi que l'a observé LEROY. Le relâchement des sphincters en période de résolution peut provoquer la miction ou la défécation. Tous ces accidents spasmodiques semblent pouvoir être reliés dans une certaine mesure aux crises convulsives, parfois épileptiformes, observées dans les helminthiases à Nématodes de l'homme ou des animaux: Ascaridiose ou Oxyurose de l'enfant; Ascaridiose du chien, Oxyurose des primates (9).

Il semble que suivant les échantillons de vers auxquels on

s'adresse, le pouvoir toxique des tissus soit variable. En effet, 4 g. de vers du lot A sont nécessaires pour tuer un cobaye de 490 g. alors que 1 g. 05 du lot B est capable de tuer un cobaye de 505 g. Il est possible que la toxicité soit en rapport avec l'état de maturation sexuelle, l'âge, le sexe des vers.

L'extrait A injecté dans le cerveau de quatre souris de 25 à 30 g. à la dose de $\frac{4}{10}$ de centimètre cube, soit 0 g. 16 de vers, n'a provoqué chez ces animaux aucun accident immédiat ou tardif apparent.

*
* *

La substance toxique soluble dans l'acide trichloracétique séparé par la technique de M. et M. ne permet pas de sensibiliser le cobaye vis-à-vis d'elle-même. R. MANDOUL (10), recherchant si cette substance était capable de conférer au cobaye une certaine immunité, a constaté que, 3 semaines après l'injection d'une dose inframortelle, l'animal résistait, tout en présentant toutefois des symptômes graves, à une dose mortelle pour un témoin ; dix jours après cette deuxième injection, le même cobaye supportait, en présentant des accidents, deux fois la dose mortelle sans qu'il soit possible toutefois d'aller au delà. Il ne semble pas à l'auteur possible d'affirmer que l'on soit là en présence d'un état d'immunité, et ceci surtout en raison des accidents graves observés chez l'animal en expérience à l'occasion des nouvelles inoculations ; il s'agit peut-être d'une accoutumance au produit toxique.

L'action sensibilisante ou immunisante des extraits vermineux a été constatée par de nombreux auteurs, et en particulier en 1913 par WEINBERG et JULIEN (11), en 1918 par T. SHIMAMURA qui a pu rendre le cheval résistant à 300 doses mortelles d'Askaron, en 1921 par JADASSON (12) qui a réalisé le transfert passif de l'hypersensibilité (phénomène de PRAUSNITZ-KUNSTNER) chez l'homme, en 1927 par M. CICULESCO (13) qui a sensibilisé le cobaye par le liquide cœlomique d'ascarides, et par F. FULLEBORN (14) en 1930.

Cependant ces constatations ne sont pas en désaccord avec celles de MACHEBŒUF et MANDOUL, qui étudient une substance toxique débarrassée avec certitude des protéides par l'acide trichloracétique, alors que les produits étudiés par les auteurs précédents pouvaient contenir des substances protéiques dont le pouvoir sensibilisant et anaphylactogène est bien connu. Un fait cependant doit retenir l'attention, c'est la communauté symptomatologique des accidents provoqués par le liquide cœlomique, par les extraits d'*Ascaris*, et par l'extrait trichloracétique. Comme les produits protéiques tels que le liquide cœlomique et les extraits contenant

des protéides sont allergisants et anaphylactisants et que les extraits trichloracétiques ne le seraient pas, la part réciproque de l'anaphylaxie et de l'action toxique dans les troubles observés demanderait à être précisée.

Des travaux en cours sur l'action toxique des extraits trichloracétiques de *Dirofilaires* nous permettent de penser que ces Helminthes contiennent un produit toxique comparable à certains égards aux substances toxiques rencontrées chez les *Ascaridés*.

*
* *

En ce qui concerne les substances toxiques vermineuses des Plathelminthes, les faits précis établis étaient limités, à notre connaissance, à des essais d'isolement ou à l'étude physiologique d'une Teniatoxine, en particulier par P. SIMONIN, 1921 et par L. MORENAS (15) 1926, d'une Echinotoxine assimilée par MOURSON et SCHALGDENHAUFFEN (16) à une ptomaïne et aux recherches de TALLQVIST qui a montré qu'il existe dans les anneaux du botriocéphale une substance lipoïde hémolysante et une substance albuminoïde qui serait cachectisante. En utilisant la technique de séparation par la méthode à l'acide trichloracétique, R. MANDOUL (17 et 18), en 1939, a obtenu à partir d'un *Tænia* du mouton, *Monezia expansa*, un extrait qui, inoculé au cobaye par la voie intraveineuse à la dose de $5 \text{ cm}^3 = 2 \text{ g. 50}$ de vers, s'est montré sans action; il en a été de même de l'injection de $3 \text{ cm}^3 = 1 \text{ g. 50}$ de vers, d'un extrait trichloracétique de *Fasciola hepatica* et d'une quantité d'extrait aqueux correspondant à 2 g. de ce vers. Nous rappellerons que nous n'avons nous-même obtenu aucune action toxique apparente à la suite d'une injection, dans le péritoine de deux souris, d'un extrait aqueux de *Watsonius watsoni* (Coningham, 1904), à la dose de $3 \text{ cm}^3 = 2 \text{ g.}$ de vers par animal (19). Sans conclure à l'absence de substances toxiques vermineuses chez les plathelminthes, on peut supposer que la toxicité des vers plats est inférieure à celle des *Ascaridés*.

*
* *

Nous avons, suivant la technique de MACHEBŒUF et MANDOUL, préparé un extrait trichloracétique d'un Hirudiné : *Hirudo officinalis* (Linné, 1758). Cet extrait, établi à l'équivalence de 1 g. 50 de vers par centimètre cube, injecté par la voie intracardiaque à deux cobayes de 405 g. et 514 g. à la dose de 2 cm^3 , soit 3 g. de vers par animal, ne détermine pas de troubles apparents dans les deux heures suivantes, réserve faite d'une action anti-coagulante éventuelle sur le sang, en rapport avec la présence d'hirudinase.

Un extrait trichloracétique de larves de *Gastrophilus intestinalis* (de Geer, 1776) à l'équivalence de 1 g. 05 de larve par centimètre cube, injecté à deux cobayes de 400 et 440 g. à la dose de 2 cm³, soit 2 g. 10 de larve d'insecte par animal, n'a déterminé aucun symptôme morbide.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des faits présentés ici, il ressort que les données relatives à l'isolement et la détermination chimique des produits toxiques vermineux sont restreintes. Parmi celles-ci, les travaux de MACHEBEUF et de MANDOUL sur les extraits trichloracétiques vermineux apportent une technique précieuse de séparation permettant d'éliminer les protéides des tissus vermineux, et de préciser qu'une partie au moins des substances toxiques se sépare avec les polypeptides à grosses et moyennes molécules.

La possibilité d'éliminer les protéides vermineuses offre un intérêt d'autant plus grand qu'elle peut permettre dans une certaine mesure de délimiter, dans l'étude de l'action pathogène d'un produit vermineux, la part qui revient à l'allergie (Protéides) et celle qui se rapporte à l'intoxication par des substances non protéiques. Il y a cependant lieu de faire remarquer, en ce qui concerne l'étude de l'action pathogène comparée des extraits protéiques et non protéiques d'ascarides, que la symptomatologie dans les deux cas, chez le cobaye, est sensiblement la même et présente le caractère d'un choc anaphylactique.

Enfin il résulte des recherches actuelles que, parmi les substances toxiques vermineuses étudiées, celles qu'on rencontre chez les Nématelminthes et en particulier chez *Ascaris megalcephala*, chez *A. lombricoïdes* et chez une *Dirofilaire*, paraissent avoir un pouvoir toxique plus élevé que celles qui existent chez les Plathelminthes et particulièrement chez *Monezia expansia*, *Watsonius watsoni* et *Fasciola hepatica*, ainsi que chez un Annelide : *Hirudo officinalis*, et chez un Insecte : *Gastrophilus intestinalis*.

Institut Pasteur,
Groupe des Services de Parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1 et 2) BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE antérieure à 1910 : FREDERICQ (L.). — Gifte der Engeiweidewurmer; WINTERSTEIN. — Die Sekretion von Schutz und Nutstoffen. *Handbuch der Vergleichenden. Physiologie*, Band II, Jena, Fischer, 1910.

- (3) LEROY (A.). — Sur la toxicité du liquide péri-entérique d'*Ascaris megalcephala*. *Arch. Intern. Physiol.*, 1910, IX, pp. 276-282.
- (4) SIMONIN (P.). — Introduction à l'étude des toxines vermineuses. *Thèse de Nancy*, 1921.
- (5) SHIMAMURA (T.) et FUJII (H.). — Ueber das Askaron einen toxischen Bestandteil der Hälminthen besonders der Askariden und seine biologische Wirkung. *Saikingaku Zassi*, 1916, nos 249-250, pp. 25-60 et 9-50; *Journ. of Coll. Agric. Imp. Univ. Tokyo*, 1917, III, p. 189.
- (6) SHIMAMURA (T.). — A chemical and pharmacological study of the toxic principle of the Ascarid. *Far eastern Assoc. Trop. Med. Trans. Sixth biennal Congress, Tokyo*, 1925, t. I, pp. 337-339.
- (7) RANSOM (B.), HARRISON (W.) et COUCH (J.). — Ascaris sensitization. *Jl Agric. res. Washington*, 1924, t. XXVIII, f. 6, pp. 577-582.
- (8) MACHEBEUF (M.) et MANDOUL (R.). — Tentative d'isolement de la substance toxique contenue dans l'extrait d'*Ascaris megalcephala*. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, CXXX, p. 1032; *ibid.*, CXXXII, pp. 124-126.
- (9) DESCHIENS (R.). — Crises épileptiques périodiques dans un cas d'oxyurose chez le chimpanzé. *Presse méd.*, n° 21, 13 mars 1935.
- (10) MANDOUL (R.). — Recherches sur les propriétés biologiques de la substance toxique contenue par *A. megalcephala*. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, CXXXII, pp. 126-128.
- (11) WEINBERG (M.) et JULIEN (A.). — Accidents mortels observés chez le cheval à la suite d'instillation de toxine ascaridienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 1162.
- (12) JADASSON (W.). — Allergiestudien bei die Ascaridenidiosynkrasie. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1928, p. 690.
- (13) CICULESCO-MAVROMATI. — Un cas d'anaphylaxie vermineuse transmise de l'homme au cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, p. 995.
- (14) FULLEBORN (F.). — Immunität und allergie bei Helminthen Krankheiten. *C. R. 1^{er} Congrès int. Microbiol.*, Paris, 1930.
- (15) MORENAS (L.). — L'anaphylaxie dans l'helminthiase intestinale. *Arch. Mal. App. dig.*, 1925, XVI, p. 1035.
- (16) MOURSON et SCHALGDENCHAUFFEN. Cités par CALLOT (J.). — Réactions d'hypersensibilité cutanée et diagnostic des maladies parasitaires. *Thèse de Paris*, 1934, p. 79.
- (17) MANDOUL (R.). — Etude comparative de la toxicité des extraits d'*Ascaris* et de *Tænia*. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 1035.
- (18) MANDOUL (R.). — Recherches sur les propriétés biologiques de la substance toxique contenue chez *A. megalcephala*. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXXII, pp. 126-128.
- (19) DESCHIENS (R.). — Relation de quatre cas d'infestation par *Watsonius watsoni* chez le papion. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXXIII, nos 6-10, 1940.

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DES SCIENCES MÉDICALES EXOTIQUES

[1] *Médecine Tropicale*. Le Pharo, Marseille (Ecole d'application du Service de Santé des Troupes Coloniales).

Année 1, n° 1, juin 1941.

- G. SALEUN : La fièvre jaune en A. E. F., p. 3.
L. DEJOU : Les localisations chirurgicales des filarioses africaines, arthrites et suppurations des parties molles, p. 15.
P. CREAC'H : Les « Chaulmoogriques » africains. Le beurre de Gorli. Mise au point (1^{re} partie), p. 36.
L. DURIEUX et E. ARQUIÉ : Recherches sur deux épidémies d'ictère observées au Sénégal, p. 59.
E. ARQUIÉ : Identification par le gonflement de la capsule des souches de pneumocoques isolées en A. O. F., p. 63.
S. CLERC et G. OLLIVIER : Six observations de fractures du rachis lombaire traitées par la méthode de BÖHLER (Rapport de L. DEJOU), p. 71.
J. RABOISSON : Deux cas de lithiase rénale chez des indigènes, p. 75.

Année 1, n° 2, juillet 1941.

- L. PALES : Les tumeurs des indigènes en Afrique noire (à l'exclusion de l'Eléphantiasis), p. 113.
P. CREAC'H : Les « Chaulmoogriques » africains (2^e partie), p. 126.
C. DURIEUX et E. ARQUIÉ : Essai de prémunition tuberculeuse sur des sujets de race noire à l'aide du vaccin B. C. G., p. 146.
P. RABOISSON : Images cystoscopiques particulières de la bilharziose vésicale, p. 150.
P. RABOISSON et G. DEZEST : Cancer massif de la vessie chez un ancien bilharzien, p. 153.

Année 1, n° 3, août 1941.

- R. BONNET et A. RAOULT : Le syndrome oculo-uréthro-synovial de FIES-SINGER-LEROY secondaire des dysenteries bacillaires et ses particularités chez les Noirs, p. 215.
L. DEJOU : Les plaies chroniques et à rechutes chez les Européens au Sénégal, p. 224.
R. ROSE-ROSETTE et J. P. PLUCHON : Etude sur le lait consommé à La Martinique, p. 235.
P. GALLAIS et R. ARQUIÉ : La cellule muriforme dans la trypanosomiase humaine africaine, p. 254.
P. G. MOREAU : Périarthrite ossifiante et ankylosante des deux coudes, p. 263.
R. BEAUDIMENT et P. LAVIRON (rapport de L. DEJOU) : Sur un cas d'abcès du foie à évolution suraiguë et complication foudroyante, p. 269.

- P. ANDRIEU : Sur une localisation exceptionnelle de l'éléphantiasis : éléphantiasis du nez, p. 273.
 P. ANDRIEU : Trois cas de tumeurs malignes chez des indigènes du Cameroun, p. 275.

[2] *Rivista di Malariologia*. Roma, Via Antonio Salandra (già delle Finanze), 14.

Vol. XX, Luglio-Agosto 1941. Fasc. 4.

- N. QUATTRIN : Ricerche sull' inoculazione del parassita malarico per via intramidolare, p. 229.
 R. VEZZOSO : L'immunità passiva nell' infezione da *Plasmodium gallinaceum*, p. 238.
 F. WEYER et A. HUNDERTMARK : Versuche über die Vorzugst-temperatur einiger Anophelen bei der Eiablage, p. 251.
 N. PRAMPOLINI : Le bonifiche dell'Albania, p. 258.
 A. BRAMBILLA : L'anofelismo nella zona di Dire Dawa (Harar), p. 271.
 R. JACOVACCI : Terapia della terzana benigna mediante gli acridinici, p. 294.

Vol. XX, Settembre-Ottobre 1941. Fasc. 5.

- N. PARISE et G. LUCREZI : Ricerche sulla malaria cronica, p. 301.
 U. DE NEGRI : Frequenza e interpretazione diagnostica delle granulazioni basofile degli eritrociti nel sangue di malarici, privo di parassiti, p. 309.
 A. EJERCITO : Atabrine in malaria prophylaxis, p. 317.
 M. MANFREDONIA : L'adrenalina endovena per la cura della malaria, p. 329.
 A. VINCI : Eruzione esantematica di origine malarica, p. 349.
 A. VINCI : Sindrome abdominale acuta da malaria, p. 341.

[3] *Deutsche Tropenmedizinische Zeitschrift* (Herausgegeben von P. MÜLHENS, Hamburg. Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig).

Band 46, Heft 4, 15 Februar 1942.

- HANS VOGEL (Hamburg) : Ueber Entwicklung, Lebensdauer und Tod der Eier von *Bilharzia japonica* im Wirtsgewebe (Fortsetzung u. Schluss), p. 81.
 Medizinisch wichtige Insekten. Merkblatt 10 : W. MINNING und H. WEIDNER. Gifttaupe unter besonderer Berücksichtigung Afrikas. Mit 6 Abbildungen, p. 103.

Band 46, Heft 5, 1 März 1942.

- VORETSCH, ANSETRAUT-MAHALGART (Hamburg). Ueber die Entwicklung der Gesundheitsverhältnisse insbesondere der wichtigsten Infektionskrankheiten in Deutsch-Neu-Guinea und im Bismarck-Archipel in den Jahren 1922-1935. 1 Teil. Mit 2 Abbildungen, p. 113.

- [4] *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* (Institut de Médecine Tropicale Prince Leopold, rue Nationale, 155, Anvers).

Tome XXI, 30 sept. 1941, n° 3.

- A. DUBOIS et W. GAVRILOV : Essais d'inoculation de la lèpre humaine au hamster non splénectomisé, p. 189.
- J. RODHAIN, G. VALCKE et CH. VAN GOIDSENHAVEN : Considérations sur le diagnostic et la thérapeutique de la méningo-encéphalite trypanosomique humaine d'après l'observation de quatre Européens atteints de la maladie du sommeil. Existence dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des malades de sensibilisatrices fixant le complément, p. 195.
- J. SCHWETZ : Note sur le paludisme à Irumu (Ituri, Congo Belge, p. 221).
- J. SCHWETZ et H. BAUMANN : Note sur le paludisme trouvé dans un village des environs de Coquilhatville et à Bikoro (lac Tumba), p. 225.
- G. TROLL et VAN WYMEERSCH : La Trypanosomiase humaine au Chenal et au Kwango. Diagnostic par l'examen du sang en goutte épaisse colorée, p. 231.
- LOUIS VAN DEN BERGHE : Recherches sur l'Onchocercose au Congo Belge (III^e mémoire), p. 261.

Tome XXI, 31 décembre 1941, n° 4.

- A. DUBOIS et G. BRUYNSEELS : Coup d'œil sur les affections cutanées des indigènes congolais, p. 311.
- J. SCHWETZ (avec la collaboration de H. BAUMANN, Mme BEUMER et M. FORT) : Sur le paludisme endémique dans la vallée de la Semliki et sur les rives du Lac Albert, p. 339.
- LOUIS VAN DEN BERGHE : Contribution à la connaissance de l'hématologie normale des indigènes du Congo Belge (Premier mémoire : le sang), p. 375.
-

Liste des échanges

- Acta Leidensia.*
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine Générale et Coloniale (Marseille).
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Deutsche Tropenmedizinische Zeitschrift.
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Indice bibliografico della Malaria.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage
(Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Journal de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie
des Sciences (Russie).

Malariologia.

Médecine Tropicale. Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales (Marseille).

Medical Journal of the Siamese red cross.

Medicina de Los Países Calidos.

Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.

Pediatrics.

The Philippine Journal of Science.

Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.

Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).

Revista de Parasitología, Clínica y Laboratorio (La Havane).

Revista de Veterinaria e Zootechnica (Rio de Janeiro).

Revista Zootechnica (Buenos-Aires).

Review of Applied Entomology.

Rivista di Malariologia.

Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).

Société Internationale de Microbiologie (Milan).

Studies of the Rockefeller Foundation.

Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

IMPRIMÉ PAR BARNÉOUD FRÈRES ET C^{ie} A LAVAL (FRANCE)

